

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

142

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Ellane COMTE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
née à Paris, le 26 octobre 1911

Présentée et soutenue publiquement le

17 JUIN 1942

ICTÈRE GRAVE FAMILIAL
DU NOUVEAU-NÉ
ET ICTÈRE NUCLÉAIRE

Président : M. PORTES, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Eliane COMTE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
née à Paris, le 26 octobre 1911

Présentée et soutenue publiquement le..... 19.....

ICTÈRE GRAVE FAMILIAL
DU NOUVEAU-NÉ
ET ICTÈRE NUCLÉAIRE

Président : M. PORTES, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1942

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 GASTINEL
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 N...

Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

QUENU
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFEINEAU.
 AUBERTIN.
 TANON.
 DUVOIR
 LEVY-VALENSI.
 Henri BENARD.
 CHIRAY.
 ABRAMI.

Clinique médicale }

FIESSINGER.
 HARVIER.
 P. VALLERY-RADOT.
 CATHALA
 Robert DEBRE.

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de
 l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

LAIGNEL-LAVASTINE

GOUGEROT.

GUILLAIN.

LEMIERRE.

CADENAT.

GOSSET.

LENORMANT.

MONDOR.

VELTER.

CHEVASSU.

COUVELAIRE.

LEVY-SOLAL.

PORTES

MOCQUOT.

LEVEUF

LOEPER.

LEMAITRE.

BROcq

M. VILLARET.

TROISIER.

MATHIEU.

DONZELOT.

Clovis VINCENT.

N...

DOGNON.

GIROUD.

HAZARD.

JAYLE.

JOANNON.

OLIVIER.

VERNE.

Clinique chirurgicale }

Clinique ophtalmologique }

Clinique urologique }

Clinique d'accouchements }

Clinique gynécologique }

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie }

Clinique thérapeutique médicale }

Clinique oto-rhino-laryngologique }

Clinique thérapeutique chirurgicale }

Clinique propédeutique }

Clinique de la tuberculose }

Clinique chirurgicale orthopédique }

Clinique de cardiologie }

Clinique de neuro-chirurgie }

Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREGZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-
 gicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN .. Anat. Pathol.

MM.

LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIEDELIEVRE. Méd. lég.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	}	BASSET	}
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER ..		d'ALLAINES..	
LAROCHE (G.)..		MOULONGUET..	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

Clinique médicale.

Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE	}	Clinique obstétricale.
VIGNES		

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

A MA FAMILLE

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur PORTES
Professeur de clinique obstétricale
à la Faculté de Médecine
Accoucheur de la Clinique Tarnier
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En remerciement de l'honneur qu'il
m'a fait en acceptant la présidence de
cette thèse.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur Jean RAVINA
Accoucheur de l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fourni les éléments de cette
thèse. Qu'il trouve ici tous mes remer-
ciements pour l'aide précieuse qu'il
m'a apportée dans l'élaboration de ce
travail; et qu'il me laisse lui exprimer
ma profonde reconnaissance pour la
bienveillance qu'il m'a toujours témoi-
gnée, ainsi que pour l'enseignement si
vivant et si profitable qu'il m'a donné.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MES MAITRES D'EXTERNAT

M. le Professeur CUNEO.

M. le Professeur Marcel LABBE (*in memoriam*).

M. le Docteur BOULIN, Professeur agrégé.

M. le Docteur FAROY.

M. le Docteur TIXIER.

M. le Docteur André MARTIN.

M. le Docteur Jean BERGER.

M. le Docteur LEVANT.

M. le Docteur Jean RAVINA.

M. le Docteur Marcel PINARD (*in memoriam*).

M. le Professeur VILLARET.

M. le Docteur COSTE, Professeur agrégé.

A M. le Docteur André BUQUET

A M^{lle} le Docteur Marcelle BARNAUD

HISTORIQUE

Si l'ictère grave familial n'est vraiment bien connu comme entité morbide que depuis un temps relativement court, et si les premières études vraiment importantes à ce sujet n'ont guère plus d'une trentaine d'années, il faut bien noter cependant que cette affection avait déjà retenu l'attention de quelques anciens auteurs.

C'est ainsi que les premiers cas d'ictère grave familial semblent avoir été cités dans la littérature anglaise par ASHBY en 1884, puis BLOMFIELD en 1901. On note ensuite les noms de KORMIN en 1902, LAGREZE en 1904, à Strasbourg. Enfin, PFANNENSTIEL, en 1908, reprend en détail l'étude de la maladie et en donne une description restée classique, puisque l'ictère grave familial est désormais connu sous le nom de maladie de Pfannenstiel.

Il faut attendre RAUTMANN, en 1913, pour que les recherches à ce sujet s'élargissent. C'est lui qui découvre dans le sang des nouveau-nés atteints d'ictère familial la présence d'érythroblastes et qui classe cette affection dans le cadre des érythroblastoses.

Tous les auteurs, depuis RAUTMANN, se sont parti-

culièrement attachés à l'étude de l'hématologie. Ils ont en effet, et à juste titre, été frappés par les modifications profondes de la formule sanguine dans l'ictère grave familial et ils ont voulu en pénétrer la signification. Tous ont noté la fréquence de l'érythroblastémie, c'est-à-dire la présence dans le sang de cellules anormales de la série rouge, et ils ont même été amenés à la considérer comme pathognomonique de l'ictère familial.

Puis VON GIERKE, en 1921, étudiant l'anasarque fœto-placentaire, l'anémie primaire grave du nouveau-né et l'ictère grave familial, trouve entre eux des liens très nets : au point de vue sanguin, par la présence fréquente dans les trois cas d'érythroblastes, et au point de vue familial par leur apparition successive possible dans un même couple. Il les groupe alors dans la triade érythroblastique de la période péri-natale. PLAUT, en 1926, à New-York, fait le même rapprochement.

C'est également VON GIERKE qui a montré que la formule blanche était fréquemment troublée et qui a proposé pour ces trois affections la dénomination d'érythroleucoblastoses.

Mais peu à peu, du fait que la maladie, mieux connue, est plus souvent diagnostiquée, on revient sur l'opinion trop absolue de l'érythroblastémie pathognomonique de l'ictère grave familial. En effet, un certain nombre de cas typiques au point de vue clinique, anatomo-pathologique et antécédents familiaux n'ont montré aucune anomalie des hématies, donc une absence

totale d'érythroblastes, et doivent cependant être considérés comme des ictères graves familiaux.

Depuis, de très nombreux travaux ont été publiés en Allemagne, Autriche, Suisse, Hollande, Danemark, Grande-Bretagne et Etats-Unis. Les plus marquants sont ceux de : M^{me} LANGE, MM. BERNHEIM-KARRER, PARSONS, KLEINSCHMIDT, ASTRACHAN, Richard PETERS, HAWKSLEY et LIGHTWOOD, HANECKER, HATZ, ALTZIZOGLOU.

Les travaux français sont également importants; ceux de PEHU et de ses élèves font autorité. TRILLAT, NOËL, BROCHIER, isolément ou en collaboration avec PEHU, étudient les différents points de ce syndrome et essayent d'en préciser la signification. A Paris, l'ictère familial est étudié par RIBADEAU-DUMAS, Eugène TERRIEN, CATHALA, P. LÉVY et M^{me} MONTLAUR, LAMY, LELONG, BLECHMANN. Tous ces auteurs ont étudié les caractères hématologiques de l'ictère grave familial et les modalités de la transfusion sanguine au point de vue thérapeutique.

Enfin, nous ne voudrions pas terminer cet aperçu rapide sans citer les noms de ORTH, de SCHMORL et de BÉNÉKÉ, qui les premiers ont étudié les lésions cérébrales caractéristiques de l'ictère nucléaire, cette complication de l'ictère familial dont l'historique sera envisagé en détail dans un des chapitres suivants.

INTRODUCTION

Si certains éléments du syndrome de l'ictère grave familial sont admis par tous les auteurs et font partie intégrante de toute description, d'autres points, comme nous venons de le voir, sont loin d'être entièrement élucidés.

Nous avons eu l'occasion d'observer récemment deux cas d'ictère grave familial du nouveau-né, dont l'un fut suivi de l'apparition d'un ictère nucléaire.

Sans reprendre en détail tous les points cliniques, il nous a paru d'un certain intérêt de préciser quelques-uns des symptômes, et de voir s'il était possible de donner une individualité plus précise à l'ictère grave familial au point de vue clinique et organique; cela en nous appuyant en particulier sur l'étude de l'érythroblastose, de l'érythroblastémie et des modifications viscérales. Parmi ces modifications, il en existe qui, sans être très fréquentes, présentent un intérêt puissant; ce sont celles qui peuvent se voir au niveau de l'encéphale. Une de nos observations est absolument typique à cet égard, et nous étudierons particulièrement le rapport de certains ictères graves familiaux avec l'ictère nucléaire.

Il est intéressant également de mentionner les liens que certains auteurs ont voulu trouver entre l'ictère nucléaire et la maladie de Wilson, et nous consacrerons un chapitre à cette étude.

Bien entendu, il est impossible d'aborder un tel sujet sans faire une place à la question étiologique qui a donné lieu à tant d'hypothèses et sur laquelle la lumière n'est pas encore faite.

Enfin, le chapitre de tout premier plan qu'est la thérapeutique de cette redoutable maladie nous amènera à discuter la valeur relative des différents traitements préconisés jusqu'ici, aussi bien l'emploi aujourd'hui classique de la transfusion que le traitement plus moderne par administration de vitamine K.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I.

Il s'agit d'une IV-pare de 36 ans.

Première grossesse en 1933. — On note pendant la grossesse un excès de liquide. Accouchement prématuré provoqué au terme de huit mois et demi pour bassin rétréci. L'enfant vivant est un garçon pesant 3 kg 120, se développant normalement et bien portant actuellement. Le placenta pesait 635 gr.

Deuxième grossesse. — Le procréateur est différent de celui du premier enfant. Dernières règles le 31 octobre 1938. Petites métrorragies en janvier et février 1939, s'arrêtant spontanément par le repos. La grossesse évolue normalement; le fœtus est en présentation céphalique. Le 15 juillet, la hauteur utérine est de 36 cm.; la tête est haute et mobile, affleurant la symphyse; il ne semble pas qu'il y ait d'excès de liquide. En raison du rétrécissement du bassin et des difficultés qui ont marqué le premier accouchement, pourtant prématuré, on décide de provoquer l'accouchement le 17 juillet 1939. Un ballon est posé à 15 heures: la dilatation est complète à 19 h. 30 et à 20 h. 30 on fait une application de forceps dans l'excavation, pour non-progression de la tête fœtale; extraction très facile d'un enfant du sexe masculin qui crie aussitôt et pèse 3 kg 080, avec un placenta de 530 gr. L'enfant paraît absolument normal, de coloration blanc rosé.

Le 18 juillet, à 6 heures, c'est-à-dire dix heures après la naissance, on s'aperçoit que l'enfant devient jaune. Cet ictère va s'intensifier dans la journée. L'enfant expulse nor-

malement son méconium et boit de l'eau lactosée à différentes reprises. La température est à 36°7. L'examen ne révèle rien d'anormal en dehors de l'ictère. Le foie paraît cependant légèrement augmenté de volume. On fait à l'enfant 20 cm³ de sérum glucosé isotonique et 10 cgr. d'extrait hépatique. Dans la soirée, l'enfant rejette quelques mucosités et respire très difficilement; on doit lui faire respirer fréquemment de l'oxygène et du carbogène. Il pèse à ce moment 2 kg 960; il n'a donc perdu que 120 gr. depuis sa naissance.

Le 19 juillet, l'ictère prend une teinte de plus en plus foncée. L'enfant continue à expulser son méconium; il boit de petites quantités d'eau lactosée et 10 gr. de lait au sein. Son poids est de 2 kg 850; la température est à 37°4 le matin, 37°3 le soir; il respire toujours très difficilement.

Un examen de sang pratiqué à cette date montre :

— Une anémie très marquée avec 2.456.000 G. rouges.

— Une érythroblastose intense avec 50.000 éléments par mm³.

— On trouve également une anisocytose, une poikilocytose, ainsi qu'une polychromasie.

— Les globules blancs sont au nombre de 4.000.

Poly neutrophiles ...	49	Monocytes	7
— basophiles	0	Lymphocytes	42,5
— éosinophiles ...	1,5	Myélocytes	0

L'enfant reçoit encore 20 cm³ de sérum glucosé et 10 cgr. d'extrait hépatique.

Le 20 juillet, le bébé boit de plus en plus difficilement et vomit la plus grande partie de l'eau lactosée ou du lait maternel que l'on essaie de lui faire prendre. Son ictère est de plus en plus intense. A minuit la température est à 38°9 et à 6 heures du matin à 38°5. Comme traitement il reçoit 10 cgr. d'extrait hépatique et une injection sous-cutanée de 10 cm³ de sang maternel. L'enfant meurt à 11 h. 50, présentant une cyanose de plus en plus marquée.

Autopsie.

Le foie pèse 150 gr.

— La rate pèse 10 gr.

— Examen histologique.

Les fragments hépatique, splénique, pulmonaire, ré-

nal, surrénal marquent un état cardiaque marqué; en plus, on note quelques zones hémorragiques au niveau de la capsule surrénale et une légère atélectasie avec un discret œdème au niveau du poumon. Pas de signes histologiques de syphilis au niveau des fragments examinés. Les examens de coupes ne montrent pas de foyers d'hématopoièse. Pas d'autopsie des centres nerveux. (Examen pratiqué par le docteur VERMÈS.)

Conclusion.

Il s'agit donc d'un cas d'ictère grave familial avec une érythroblastose très marquée sans foyers hématopoiétiques viscéraux.

Troisième grossesse (1940). — Le procréateur est le même que pour la deuxième grossesse. Grossesse marquée par un excès de liquide et des métrorragies en rapport avec un placenta *prævia* recouvrant. L'accouchement a lieu prématurément et spontanément à sept mois et demi. L'enfant pèse 2 kg et meurt au bout de six heures. Il n'était pas jaune à la naissance et le liquide amniotique était de coloration normale.

Autopsie.

L'examen macroscopique seul pratiqué au cours de l'autopsie n'aurait rien montré d'anormal au niveau des viscères. Le foie et la rate auraient été de poids normal.

Quatrième grossesse (1940-1941). — Le procréateur est le même que pour les deuxième et troisième grossesses. Dernières règles du 8 au 12 septembre 1940. En raison des antécédents et du fait que la dernière grossesse s'est accompagnée d'un excès important de liquide, on institue un traitement antisyphilitique, à raison d'une ampoule de Bis-hyd par semaine pendant les trois premiers mois; arrêt un mois, puis reprise pendant trois mois. Les réactions sérologiques faites pendant la grossesse (Wasserman, Kahn, etc.) se sont toujours montrées négatives. La grossesse évolue normalement; cependant, il existe un léger excès de liquide. L'accouchement spontané a lieu prématurément le 21 mai, à 1 heure du matin, au terme de huit mois. L'enfant pèse 2 kg 710, le placenta 525 gr. L'enfant, une fille, crie dès la naissance. A l'examen, elle est de coloration normale; mais le palper de l'abdomen montre un foie légèrement aug-

menté de volume; la rate n'est pas perceptible. Dans la matinée du 21 mai, l'enfant expulse son méconium; dans l'après-midi, elle boit un peu d'eau lactosée; rien d'anormal n'est noté. La température est à 36°2.

Un examen de sang est pratiqué en raison des antécédents le 21 mai, dans la matinée, neuf heures après la naissance; il montre :

— Globules rouges : 4.888.000.

— Anisocytose et polychromasie.

— Peu d'érythroblastes, environ 4,5 % pour 100 leucocytes comptés, ou 0,01 % pour 100 globules rouges. Donc, un chiffre d'érythroblastes très peu différent de la normale.

Hémoglobine 90 % Valeur globulaire . 94

Leucocytes 17.400

Poly neutrophiles. 67 1/2 Monocytes 7,5

— basophiles 1 Lymphocytes 24

— éosinophiles. 0 Myélocytes 0

A 21 heures, le 21 mai, c'est-à-dire vingt heures après la naissance, l'enfant commence à prendre une teinte jaunâtre. Elle reçoit immédiatement comme traitement 1 cm³ de Campolon intramusculaire.

Le 22 mai, l'enfant pèse 2 kg 570. La température est à 37° le matin et 36°7 le soir. L'ictère s'est considérablement foncé au cours de la nuit; le ventre est ballonné; l'enfant boit, mais se cyanose un peu en buvant. Elle reçoit une injection de 1/2 cm³ de Campolon.

Examen de sang du 22 mai:

— Globules rouges : 4.672.000.

— Très forte anisocytose et polychromasie.

— Nombreuses hématies contenant des restes nucléaires.

5,5 % d'érythroblastes pour 100 leucocytes comptés.

Hémoglobine 102 % Valeur globulaire. 110

Leucocytes 20.600

Poly neutrophiles.. . . . 40 Monocytes 4,5

— basophiles 1 Lymphocytes 53,5

— éosinophiles.. . . . 0 Myélocytes 1

L'enfant est vue en consultation par le docteur RIBADEAU-DUMAS qui porte un pronostic plutôt rassurant, se basant sur la formule sanguine qui montre une absence d'anémie et une érythroblastose peu marquée. Il conseille de conti-

nuer le Campolon, de faire de la vitamine K et d'envisager de petites transfusions si l'état s'aggravait et si la formule sanguine se modifiait. L'enfant reçoit donc comme traitement 1 cm³ 1/2 de Campolon et 1/2 ampoule de K-Thrombyl.

Le 23 mai, l'ictère est très foncé, mais l'enfant présente à peu près le même aspect; elle boit bien, de l'eau lactosée d'abord, puis du lait maternel, en tout huit repas de 20 à 25 gr. Elle pèse 2 kg 500; la température est à 37°2 le matin et 36°5 le soir.

Examen de sang du 23 mai :

— Erythroblastes : 0,02 %.

— Forte polychromasie et légère anisocytose.

— Globules rouges : 4.152.000.

Hémoglobine 100 % Valeur globulaire. 122

Leucocytes 14.900

Poly neutrophiles.. 82,25 Monocytes 9,25

— basophiles .. 0,5 Lymphocytes 7,75

— éosinophiles.. 0 Myélocytes 0

Le 24 mai, l'enfant a pris 50 gr. et pèse 2 kg 550; la température est à 36°5. L'ictère est toujours très intense; l'enfant boit mais vomit un peu. Le soir, elle commence à pousser des cris assez stridents; elle continue à expulser son méconium et les urines sont très foncées. Comme traitement elle reçoit ce jour-là 2 cm³ de Campolon et 1/2 ampoule de K-Thrombyl. De plus, le docteur RAVINA lui fait une première transfusion intrasinusale dans le sinus longitudinal supérieur, au niveau de la fontanelle postérieure, de 10 cm³ de sang maternel, après avoir rincé la seringue au citrate de soude.

Examen de sang du 24 mai :

— Globules rouges : 3.464.000.

— Anisocytose et polychromasie.

— Rares érythroblastes, 0,05 pour 100 leucocytes comptés, soit 0,002 des globules rouges.

Hémoglobine 105 % Valeur globulaire.. 141

Leucocytes 16.100

Poly neutrophiles.. 71 Monocytes 7

— basophiles .. 0 Lymphocytes 12

— éosinophiles.. 0 Myélocytes 0

Le 25 mai, l'enfant a perdu 90 gr.; elle ne pèse plus que 2 kg 460. La température est à 36°4. L'ictère est encore plus foncé; le bébé boit de façon irrégulière 25 à 30 gr. de lait maternel sept fois par jour. Elle régurgite quelques fois. Les selles sont glaireuses et verdâtres.

Examen de sang du 25 mai :

— Globules rouges : 3.744.000

— Anisocytose très légère et polychromasie.

— Erythroblastes : 0,008 %.

Hémoglobine 112 % Valeur globulaire 151

Leucocytes 14.900

Poly neutrophiles.. 74 Monocytes 7,5

— basophiles .. 0 Lymphocytes 8,5

— éosinophiles.. 0,5 Myélocytes 1

Petits mono 8,5

On fait à l'enfant 1/2 ampoule de K-Thrombyl, 2 cm³ de Campolon, ainsi qu'une transfusion intrasusculaire de 10 cm³ de sang maternel.

Le temps de saignement est de 2 minutes 30; le temps de coagulation, de 7 minutes. On les recherche pour la première fois le 25 mai, mais il semble qu'ils aient été modifiés par la thérapeutique, car, lors des premières injections de Campolon, de vitamine K et au moment de la première transfusion, l'enfant saignait de façon prolongée au niveau des points de piqûre.

Le 26 mai, le poids est de 2 kg 370; la température est normale. L'ictère est moins marqué; l'enfant commence à mieux boire, tout en se cyanosant encore un peu; mais des signes nerveux apparaissent : raideur de la nuque et des membres; la tête est rejetée en arrière. On fait à l'enfant deux fois 1 cm³ de Campolon, 1/2 cm³ de K-Thrombyl, 40 cm³ de sérum glucosé et 20 cm³ de sérum de Quinton.

L'examen de sang est sensiblement le même que la veille; il montre :

— Globules rouges : 3.592.000.

— 0,008 % d'hématies nucléées pour 100 hématies.

Le 27 mai, le poids est de 2 kg 300; la température est normale. L'état est stationnaire; la thérapeutique est la même que le jour précédent. Jusqu'ici, l'enfant a donc perdu progressivement du poids; elle ne pèse plus que

2 kg 300, ce qui fait une perte de 400 gr. pendant la première semaine:

Le 28 mai, le poids est à 2 kg 330; pour la première fois, il y a donc une augmentation. La température est normale. Il semble y avoir une amélioration en ce sens que l'enfant boit mieux en régurgitant peu; que le cri est meilleur. Le traitement reste le même.

Examen de sang du 28 mai :

— Globules rouges : 3.400.000.

— Forte anisocytose, légère polychromasie et poïkilocytose.

— Erythroblastes : 0,02 %.

Hémoglobine 100 %

Leucocytes 20.100

Poly neutrophiles.. 55 Lymphocytes 14

— basophiles .. 0 • Myélocytes 1

— éosinophiles.. 2,5 Petits mono 15

Grands mono 9 Métamyélocytes .. 3,5

Le 29 mai, l'enfant pèse 2 kg 350; elle continue donc à reprendre du poids; l'état général est meilleur, bien que les signes nerveux persistent. L'ictère est nettement moins foncé; le bébé boit mieux et régurgite à peine. Elle prend maintenant huit tétées de 40 ou 50 gr. de lait maternel. Le traitement est toujours identique.

L'examen du sang de ce jour montre :

5.120.000 globules rouges;

38.900 leucocytes;

Pas d'érythroblastes.

Le 30 mai, le poids est de 2 kg 340; la température est à 38°, en rapport avec l'apparition d'une inflammation de la fesse gauche survenue après une injection de Campolon. L'état général semble meilleur; on s'en tient au même traitement.

A partir de ce moment, l'amélioration se poursuit progressivement; l'ictère diminue peu à peu et disparaît vers le 12 juin, donc trois semaines après la naissance. La petite malade reste assez pâle; les signes nerveux persistent; l'enfant est en opisthotonos, la tête complètement rejetée en arrière; il existe toujours une certaine raideur des membres. Elle boit bien; cependant, la tendance à régurgiter per-

siste; elle pousse des cris stridents, hurlant lorsqu'on essaie de corriger l'hyperextension de la tête. Les sellés sont normales, jaunâtres, bien digérées. L'augmentation de poids est progressive. La tuméfaction constatée à la fesse gauche se collecte et un abcès apparaît, qu'on incise quelques jours après. L'enfant continue cependant à prendre du poids. Le 8 juin, on note un accès de fièvre avec température à 39°5, probablement occasionné par l'abcès. Le traitement : sérum de Quinton et Campolon, est continué jusqu'au 19 juin; le K-Thrombyl a été interrompu le 30 mai. A partir du 15 juin, l'enfant est mise au lait sec, la mère ayant fait des complications mammaires.

A partir du 28 juin, on donne chaque jour environ 0 gr. 01 de Gardénal, avec quelquefois en plus 5 cm³ de Neuro-calcion.

Le 28 juin, l'enfant est revue par le docteur RIBADEAU-DUMAS, qui constate une amélioration notable, sauf au point de vue nerveux. Il est frappé par l'opisthotonos et les cris de l'enfant. Il conseille d'augmenter le Gardénal à 0 gr. 02. Cette dose n'est pas supportée par l'enfant qui dort continuellement et qui, dans ses instants de demi-sommeil, refuse toute alimentation. On revient donc aux doses primitives de 1 cgr. ou 1/2 cgr.

La formule sanguine, examinée tous les jours jusqu'au 31 mai, puis deux fois par semaine, enfin tous les huit jours, a toujours montré une très faible proportion d'érythroblastes qui ont même complètement disparu à partir du 4 juin, et une anémie qui n'a jamais été très considérable. L'érythroblastémie, dans ce cas, frappe donc plus par sa durée anormale que par son importance. L'hyperleucocytose toujours marquée a naturellement encore augmenté au moment de la suppuration de la fesse.

L'enfant quitte le service le 27 juillet; elle pèse alors 3 kg 400; elle a donc pris 1.110 gr. en deux mois. L'amélioration est notable au point de vue général, bien que la tendance à rejeter la tête en arrière persiste et que l'enfant soit toujours très nerveuse, criant facilement, en émettant des cris brefs et stridents.

A cette date, la formule sanguine est :

— Globules rouges : 3.744.000.

— Anisocytose, polychromasie et légère poïkilocytose.			
Hémoglobine	75 %	Valeur globulaire.	101
Leucocytes	13.200		
Poly neutrophiles..	33	Monocytes	6,5
— basophiles ..	0,5	Lymphocytes	44
— éosinophiles..	12	Myélocytes	0

Le 15 octobre, l'enfant nous est ramenée. A première vue, le bébé, s'il n'a pas l'aspect d'un enfant de 5 mois, paraît cependant bien portant; le teint est bon, l'état des tissus excellent; elle pèse maintenant 4 kg 600.

A l'examen, on est à nouveau frappé par l'attitude de la petite malade. Elle se présente en opisthotonos permanent, reposant en arc de cercle par les seuls contacts des fesses d'une part et de l'occiput d'autre part. La courbure du rachis est telle que l'on peut glisser un poing fermé sous l'enfant. Cet opisthotonos est absolument symétrique; la tête regarde en face; les membres supérieurs sont tantôt en flexion, tantôt en extension; les membres inférieurs sont en hyperextension permanente.

Les muscles présentent dans leur ensemble une morphologie plus accentuée que normalement; il semble même que l'on puisse parler d'hypertrophie musculaire au niveau des racines des membres. La palpation des muscles révèle une consistance normale et partout homogène.

La force musculaire, difficile à préciser, paraît normale. Au point de vue du tonus, il existe une hypertonie permanente, correspondant à l'attitude générale décrite, hypertonie que l'on ne parvient à vaincre que très difficilement et très partiellement.

La recherche du phénomène de Magnus et Kleijn est pratiquement négative.

Les réflexes tendineux, difficiles à rechercher, paraissent normaux. Les réflexes plantaires, par contre, sont en flexion.

L'examen des nerfs craniens est négatif, hormis pour ceux de l'audition et de la déglutition. En effet, l'enfant ne réagit à aucun bruit et une excitation vestibulaire très intense (plusieurs centaines de cm³ d'eau froide dans l'oreille) n'entraîne aucune réaction.

Quant à la déglutition, il nous est signalé que l'enfant avale ses biberons avec une lenteur extrême, une demi-

heure est en général nécessaire pour lui faire absorber 50 cm³ de lait; dès que l'on cherche à forcer un peu l'allure ou que l'on augmente la quantité, il se produit une grande régurgitation. Nous avons également noté des troubles respiratoires importants, avec gêne très prononcée et stridor laryngé. Ces troubles respiratoires, comme ceux de la déglutition, peuvent peut-être être imputés à un facteur mécanique par hypertonie et spasmes musculaires de même nature que ceux que nous avons trouvés au niveau des membres.

L'examen oculaire, par contre, ne révèle rien d'anormal, et il semble d'ailleurs que l'enfant suive quelque peu les objets du regard.

Il n'y a pas de trouble trophique, et pas de signe d'insuffisance glandulaire. On ne trouve pas de signe de Chvostek.

Du côté physique, l'éveil de l'intelligence semble presque nul. L'enfant sourit quelquefois, mais il s'agit vraisemblablement d'un sourire réflexe.

A cette date, la formule sanguine montre :

Globules rouges .	4.800.000	Globules blancs .	8.000
Hémoglobine ...	88 %	Valeur globulaire	91

Pas d'érythroblaste.

Il y a donc une accentuation nette des signes nerveux du début précisant une atteinte cérébrale importante.

L'opisthotonos très marqué, la gêne extrême à la déglutition, la surdité, le retard de l'éveil de l'intelligence caractérisent un ictère nucléaire particulièrement net.

Alors que l'enfant devait être ramenée à Paris pour un examen nerveux complet, elle meurt en 36 heures à la suite d'un broncho-pneumonie à évolution suraiguë.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

OBSERVATION n° II.

La mère est une III-paré de 24 ans.

Première grossesse. — L'accouchement normal est survenu en janvier 1935 après une grossesse normale. L'enfant bien

portant dès sa naissance est actuellement âgé de 6 ans et en excellente santé.

Deuxième grossesse. — L'accouchement s'est fait à terme et normalement en mars 1937. L'enfant pesait 4 kg. Dès le deuxième jour, on constate chez lui l'apparition d'un ictère très intense, accompagné d'un gros foie et d'une grosse rate. Le onzième jour apparaît une petite omphalorrhagie qui ne tarde pas à s'arrêter. La mère quitte cependant le service, mais une nouvelle hémorragie ombilicale plus abondante étant survenue dans la nuit, elle ramène le lendemain l'enfant, qui ne tarde pas à succomber.

Troisième grossesse. — Signalons tout de suite que le procréateur n'est pas le même que pour les deux premiers enfants. Après une grossesse normale, l'accouchement a lieu à terme le 1^{er} mai 1941; l'enfant est un garçon pesant 2 kg. 380 avec un placenta de 570 gr.

Le 2 mai, 24 heures après la naissance, l'ictère fait son apparition. Il est d'intensité très marquée, de couleur jaune orangé et se généralise rapidement. L'examen montre alors pour tous symptômes une rate nettement perceptible à la palpation. Le foie paraît de volume normal. Pas de signes cutanés ou muqueux qui puissent faire penser à une spécificité. Les réactions sérologiques de la mère ont d'ailleurs toujours été négatives. On ne note aucun symptôme pouvant indiquer l'existence d'un syndrome hémorragique. Comme traitement, l'enfant est mis aux frictions mercurielles et il reçoit des injections de 50 cm³ de sérum glucosé et de 0 gr. 10 cg. d'extrait hépatique. Le 3 mai, l'enfant pèse 2 kg. 900, la température est normale, l'ictère est toujours très marqué. Un examen de sang pratiqué à cette date montre :

— Globules rouges : 3.500.000.

— Globules blancs : 8.000.

On ne note aucun érythroblaste.

Poly neutrophiles	60	Lymphocytes	16
Poly eosiniphiles	3	Moyens mono	15

Le 5 mai, l'enfant pèse 2 kg. 950, il a donc augmenté de 50 gr. en deux jours. La température est toujours normale, mais l'ictère reste très marqué. Enfin, on note un certain degré d'hypotonie musculaire.

Le 6 mai, l'état demeure stationnaire, les selles et les urines sont d'aspect normal. Cependant l'enfant tête sans appétit, son cri n'est pas très vigoureux, l'apathie semble augmenter. Il a perdu 25 gr. depuis la veille. L'examen de sang à cette date ne montre pas de changement appréciable sur celui du 3 mai, en particulier il y a toujours absence totale d'érythroblastes.

La thérapeutique reste constituée par des frictions mercurielles et des injections journalières de sérum glucosé et d'extrait hépatique à la dose de 0 gr. 10 cg.

Le 7 mai, l'ictère est toujours très accentué. Les urines peu foncées sont recueillies aseptiquement en vue d'un examen. La réaction de Gmelin y révèle la présence de pigments biliars. L'examen cyto-bactériologique montre :

Au point de vue cytologique :

— des hématies, des polynucléaires altérés, des cellules épithéliales et l'absence de cylindres granuleux.

Au point de vue bactériologique :

— de très nombreux colibacilles, quelques chaînettes de cocci Gram +, des diplocoques Gram + et non encapsulés (entérocoque?).

En présence de la colibacillurie, on décide de donner à l'enfant deux comprimés de Thiazomide, répartis en quatre prises. On pratique également un examen des urines de la mère qui ne montre pas de colibacillurie. Ce même jour, le nouveau-né a repris 50 gr. sur la veille. Il pèse donc maintenant 2 kg. 975 gr.

Le 10 mai, après avoir pendant deux jours reperdu du poids, l'enfant commence à reprendre et pèse à nouveau 2 kg. 950 gr. La température est toujours normale, l'état général semble nettement amélioré. L'ictère est un peu moins intense. Le petit malade est moins apathique, il tête mieux et son cri est plus clair. Le traitement reste identique, on continue à donner un comprimé et demi de Thiozomide.

Le 11 mai, le poids de l'enfant est stationnaire, l'ictère continue à décroître légèrement. L'examen cyto-bactériologique indique la présence d'assez nombreuses hématies, de quelques cellules épithéliales, de quelques poly altérés et de diplocoques Gram + non encapsulés; ces derniers

en beaucoup moins grand nombre qu'à l'examen précédent. Les colibacilles ont disparu. Le 12 mai, il y a une très nette atténuation de l'ictère. L'état général s'améliore considérablement. Le traitement reste identique, mais on ne donne plus qu'un seul comprimé de 2 g. 090 en deux fois. L'examen de sang donne les résultats suivants :

- L'anémie est marquée avec 2.240.000 globules rouges.
- Globules blancs : 8.200.

Poly neutrophiles	64	Moyens mono	14
— éosinophiles	5	Lymphocytes	17

Le 13 mai, l'ictère continue à décroître, l'état général est assez satisfaisant. L'examen montre un léger ballonnement abdominal, une rate toujours perceptible et un foie maintenant un peu augmenté de volume. A cette date, le poids de l'enfant est de 3 kg. Le 15 mai, devant une atténuation de plus en plus franche de l'ictère et une progression régulière du poids, on décide de supprimer tout traitement. Un nouvel examen cyto-bactériologique des urines recueillies aseptiquement ne montre que quelques diplocoques Gram + non encapsulés et de nombreux bâtonnets Gram négatif.

Les jours suivants, l'amélioration se poursuit, l'enfant, de moins en moins jaune, est nettement plus éveillé et boit bien.

Le 21 mai, le poids est de 3 kg 240. L'ictère a presque complètement disparu, mais il persiste un certain degré de pâleur. Un nouvel examen de sang montre d'ailleurs la persistance de l'anémie avec 2.440.000 globules rouges.

- Globules blancs : 13.000.

Poly neutrophiles	30	Moyens mono	49
— éosinophiles	2	Lymphocytes	19

En présence de l'état d'anémie, on décide de refaire une série d'injections d'extrait hépatique.

Le 22 mai, l'enfant pèse 3 kg 250, il cesse alors d'être vu quotidiennement. Mais la mère le ramène régulièrement pour la série d'injections d'extrait hépatique. Dans les premiers jours qui suivent la sortie de l'hôpital, l'état général continue à s'améliorer. Mais le 29 mai, la mère revient avec le petit malade qui a considérablement maigri depuis deux jours : effectivement, il ne pèse plus que 3 kg, alors qu'il

pesait 3 kg 250 le jour de son départ. De plus, on est frappé par son mauvais aspect général : il est d'une pâleur accentuée, les conjonctives sont presque décolorées, il est dyspnéique; il pleure ou crie à peine. Les selles sont diarrhéiques.

Devant cette pâleur marquée, on demande un examen de sang, et sans en attendre le résultat, on décide de faire une transfusion de 10 cm³ de sang maternel. N'ayant pas réussi à passer par la fontanelle postérieure, on injecte le sang citraté dans la masse musculaire d'une fesse. En outre, on prescrit 40 cm³ de sérum, de l'eau de riz, une potion au carbonate de chaux et on donne à l'enfant du lait de femme.

L'examen de sang a montré :

— Globules rouges : 2.140.000.

— Globules blancs : 6.800.

Poly neutrophiles	45	Grands mono	9
— éosinophiles	2	Moyens mono	39
Lymphocytes	4		

Le 30 mai, l'état de l'enfant s'est nettement aggravé; il a maigri de 250 gr. en 24 heures. Encore plus dyspnéique que la veille, tout aussi pâle, ayant toujours des selles diarrhéiques et présentant une température de 38°. L'enfant meurt dans la matinée.

Autopsie

MACROSCOPIQUEMENT :

On est frappé par la pâleur des viscères. Le foie est de volume sensiblement normal, la rate est modérément atrophée. Les autres viscères semblent normaux.

MICROSCOPIQUEMENT :

Foie : on note une infiltration modérée des espaces portes, une sclérose péri-portale. Il y a aussi des lésions dégénératives, atrophiques et graisseuses des cellules centro-lobulaires avec suffusion hémorragique des sinus. De plus, une hyperplasie importante des cellules de Kuppfer est visible, ainsi que de nombreux foyers d'hématopoïèse.

Rate : l'organe est très congestif, avec d'abondants pigments ferriques. Rate de stase.

Reins : on trouve une néphrite épithéliale, avec tuméfaction généralisée des cellules des tubes; il existe également une sclérose interstitielle parcellaire, un léger œdème et une légère tuméfaction cellulaire des éléments du glomérule.

Poumons : il existe une sclérose très importante des artères bronchiques. Le parenchyme est œdémateux, avec de nombreuses cellules alvéolaires (alvéolite catarrhale banale).

En résumé, bien qu'il y ait une certaine infection urinaire à colibacilles et que l'examen du sang n'ait pas montré d'érythroblastes, il n'est pas douteux que ce cas doit être rangé dans l'ictère grave familial et non dans l'ictère grave infectieux.

La mort de l'enfant à la suite d'un ictère intense apparu le lendemain de la naissance est déjà très caractéristique de l'ictère familial. D'autre part, dans notre observation, s'il n'y a pas érythroblastémie, il y a érythroblastose, ainsi qu'en témoignent les nombreux foyers hématopoïétiques hépatiques.

ETUDE CLINIQUE

Le tableau clinique de la maladie de Pfannenstiel est bien connu et a souvent été longuement décrit. Nous le résumerons donc rapidement.

Mais, avant de passer en revue les symptômes mêmes de l'affection, il est intéressant de s'arrêter aux antécédents obstétricaux. En tout premier lieu, ce qui frappe, c'est le caractère familial de la maladie; les observations d'ictère grave familial touchant en série les enfants issus d'un même couple sont citées en nombre important dans la littérature, et plus fréquemment maintenant que cette maladie est plus connue. En effet, si le premier né est en général épargné, fait constaté mais dont la raison n'a pu être trouvée, il n'est pas rare de voir l'ictère grave se produire plusieurs fois aux grossesses suivantes. Il frappe soit tous les enfants, soit seulement quelques-uns, alors que d'autres peuvent, en effet, être épargnés. Il n'y a aucune règle fixe à ce sujet. Enfin, dans un même couple, l'ictère grave peut alterner, succéder ou même coexister avec l'anasarque fœto-placentaire ou l'anémie primaire grave du nouveau-né, c'est-à-dire avec les deux autres érythroblastoses de la période péri-natale.

Quant aux parents eux-mêmes, ils paraissent en général être tout à fait normaux et sains, bien que SPANG, HOFFMANN et HAUSSMANN, ainsi que NÄGELI, prétendent que dans bien des cas un examen et un interrogatoire très poussés pourraient mettre en évidence des tares hémopathiques.

En outre, il est fréquent de trouver chez ces couples un passé obstétrical chargé. C'est ainsi que bien souvent on note : des avortements, des prématurés, des mort-nés ou des macérés, des placentas *prævia*, des malformations congénitales, et aussi une forte mortalité d'enfants très jeunes, même non atteints d'une érythroblastose. De nombreuses observations viennent à l'appui de ces dires et il nous a été permis d'en mesurer personnellement la justesse en parcourant les antécédents d'un enfant mort d'ictère grave, mais dont nous n'avons pu rapporter ici l'observation. Cet enfant était le quatrième d'une famille dont les deux aînés sont bien portants mais dont le troisième était un anencéphale.

Enfin, il faut noter que si, la plupart du temps, la grossesse a évolué normalement, il n'est cependant pas rare de trouver des troubles au cours de la gestation, tels qu'une grande fatigue pendant les derniers mois ou des pertes sanguines.

Abordons maintenant la clinique proprement dite. Il s'agit le plus souvent d'un enfant né à terme, bien que la prématurité ne soit pas rare. L'accouchement s'est en général déroulé normalement, l'enfant semble vigoureux, en apparence bien constitué, d'un poids satisfaisant. Cependant, un premier fait peut déjà

éveiller l'attention, c'est le liquide amniotique, parfois coloré en jaune. De plus, le placenta peut présenter une augmentation de volume particulière par rapport au poids de l'enfant, dépassant largement la proportion habituelle.

L'ictère est le premier symptôme. Cet ictère est très précoce; alors que l'ictère physiologique n'apparaît que le troisième ou le quatrième jour, il peut, lui, exister à la naissance, mais le plus souvent il survient dans les vingt-quatre ou quarante-huit premières heures, exceptionnellement plus tard. L'ictère est de couleur jaune orangé ou safran. Cette teinte accusée dès le début se fonce rapidement; en quelques heures elle est à son maximum et généralisée à tout le corps. En même temps les selles ne sont pas décolorées, mais les urines sont fortement colorées en jaune d'or; on y trouve de la bilirubine et de l'urobiline.

L'examen somatique permet de déceler une hypertrophie du foie, le plus souvent assez discrète; l'hypertrophie de la rate est plus accusée; le pôle inférieur de cet organe est perçu à 2 ou 3 centimètres au-dessous du rebord costal. On ne constate aucune circulation collatérale de la paroi abdominale, pas d'ascite et aucun signe de la série cirrhotique. Cet état constaté dès les premières heures reste stationnaire avec une température normale ou de l'hypothermie. Des manifestations hémorragiques peuvent parfois survenir sous forme de pétéchies, d'ecchymoses, d'épistaxis, d'omphalorrhagies ou d'hémorragies viscérales. Mais ces symptômes ne sont pas extrêmement fréquents; par contre, il n'est pas rare, dans les heures ou les quel-

ques jours qui suivent l'apparition de l'ictère, de voir l'enfant, qui buvait bien et qui était éveillé, se mettre à mal téter et à donner des signes d'hypotonie et de somnolence. Ces signes peuvent être les premiers d'une atteinte nerveuse qui peut se préciser et c'est alors l'ictère nucléaire qui entre en scène. Nous reviendrons ultérieurement sur cette complication de la maladie de Pfannénstiel.

L'ictère grave familial abandonné à lui-même aboutit à peu près inévitablement à la mort avec affaiblissement progressif, dyspnée et cyanose. Cette issue fatale se produit en général le quatrième ou le cinquième jour, plus rarement vers le quinzième jour. Il est tout à fait exceptionnel de voir une évolution spontanée vers la guérison.

Cet ensemble de faits : ictère très précoce progressivement, rapidement et irréductiblement plus marqué, pas de décoloration des selles, hypertrophie du foie et de la rate avec absence de signes de cirrhose, fait penser immédiatement à l'ictère grave familial. Si ces symptômes suffisent pour faire formuler presque à coup sûr le diagnostic d'ictère grave, il sera bon cependant d'en rechercher la confirmation dans l'examen du sang. Cet examen révélera en effet le plus souvent l'érythroblastémie caractéristique. Enfin, si l'évolution est fatale, l'autopsie donnera des renseignements précieux et confirmera le diagnostic.

Pour bien caractériser la maladie, il est donc indispensable de joindre à l'étude clinique une étude approfondie du sang et des viscères.

Est-il possible d'individualiser l'ictère grave familial au point de vue organique en se basant sur un certain nombre de modifications humorales ou viscérales?

Nous allons envisager successivement ce que l'examen du sang, des viscères abdominaux et des centres nerveux peut nous donner comme renseignements pour arriver à individualiser l'ictère grave familial.

LE SANG.

On a longtemps pensé que la maladie de Pfan-nenstiel était essentiellement une érythroblastose. L'élément capital qui seul permettait d'affirmer le diagnostic parmi différents ictères graves du nouveau-né était constitué par la formule sanguine très particulière que caractérise essentiellement la présence d'un nombre inusité d'érythroblastes, jusqu'à 200.000 par mm³, au lieu de 0,5 à 3, comme normalement à cette époque de la vie.

Il est indispensable de dire quelques mots de l'érythroblaste. L'érythroblaste est la forme très jeune du globule rouge. A ce stade, l'hématie est nucléée; le noyau et le protoplasme de cette hématie subissent des transformations qui normalement se succèdent dans un ordre bien défini. Ainsi le globule rouge du

stade pro-érythroblaste au stade d'hématie adulte passe par différentes phases qui peuvent être aisément suivies en étudiant les réactions de la cellule vis-à-vis de divers colorants. C'est ainsi que, très schématiquement résumé, on a : le pro-érythroblaste basophile, puis l'érythroblaste basophile, qui devient ensuite polychromatophile. Alors, dans le protoplasme du globule rouge, apparaît l'hémoglobine; le globule est alors orthochromatique et acidophile. Enfin, il expulse son noyau; il est alors le globule rouge normal, prêt à remplir son rôle de vecteur d'oxygène. C'est ce globule rouge normal que l'on trouve seul dès les premiers jours de la vie, les formes embryonnaires, c'est-à-dire les érythroblastes, n'existant qu'en quantité infime à la naissance et disparaissant complètement au bout de cinq à six jours.

La génération des érythroblastes a une histoire nécessaire à rappeler succinctement pour la compréhension de certaines lésions de l'ictère grave familial.

Les érythroblastes sont normalement formés dans la moelle osseuse à partir de la naissance, mais chez l'embryon cette formation passe par trois stades :

- un premier stade mésenchymateux qui donne les érythroblastes primaires;
- un deuxième stade hépatosplénique qui débute vers le troisième mois de la vie intra-utérine. Les érythroblastes nés dans le foie et dans la rate, dits érythroblastes secondaires, remplacent alors les formes du stade précédent;
- un troisième stade médullaire qui apparaît vers le quatrième mois intra-utérin. Il fonctionne pendant

la vie intra-utérine jusqu'au septième mois avec le foie, jusqu'au neuvième avec la rate; quelques jours après la naissance, puis chez l'adulte, il reste le seul organe générateur de globules rouges.

Cette formule sanguine témoigne donc d'un trouble profond de l'évolution normale des globules rouges. De plus, elle indique que le système hématopoïétique présente à la naissance les caractères qu'il offre normalement entre le troisième et le cinquième mois de la vie intra-utérine.

Bien que l'érythroblastémie soit extrêmement fréquente, des observations diverses ont montré qu'elle n'était pas absolument constante et qu'il n'était pas nécessaire qu'il y ait dans le sang périphérique des érythroblastes pour que l'on eût affaire à un ictère grave familial. Leur signalement dans le sang périphérique peut être considéré comme l'un des attributs essentiels de la maladie, mais leur absence en présence d'autres tests de cette affection tels que : l'évolution symptomatique, les examens histologiques, l'apparition en série chez les enfants issus d'un même couple, ne doit pas empêcher de poser le diagnostic d'ictère familial. Plusieurs cas illustrent cette interprétation de l'érythroblastémie; tels sont ceux rapportés par : GREENWALD et MESSER, KRAMSTIK, ZIMMERMANN et YANNET, M^{me} LANGE, PEHU et BROCHIER, KROST, BERNHEIM-KARPER, THOENES, M^{me} MONTLAUR et P. LÉVY.

L'érythroblastémie, lorsqu'elle existe, ce qui est tout de même le cas le plus fréquent, peut être d'intensité

très variable; elle est, soit très marquée, telle l'observation de SLABOZIANU et JONESCU (en 1937), qui note 182.000 érythroblastes par mm^3 , soit moyenne, aux environs de 50.000 érythroblastes par mm^3 , comme dans une de nos observations; enfin, elle peut être très légère, comme nous l'avons également noté et comme on en trouve de nombreux cas dans la littérature.

Enfin, il faut savoir que cette érythroblastémie peut s'accompagner ou non de ce que l'on appelle avec M^{me} LANGE l'érythroblastose. On peut définir ainsi l'érythroblastose : c'est la présence dans les viscères, en dehors de la moelle osseuse, d'éléments nucléés, eux-mêmes contenus dans des foyers hématopoïétiques extra-médullaires. Il est bon de savoir que l'autopsie peut montrer une érythroblastose importante alors que l'examen du sang n'avait pas révélé d'érythroblastémie; c'est ce qu'illustre notre première observation. Dans d'autres examens, l'érythroblastémie et l'érythroblastose sont absentes, mais l'évolution clinique, les antécédents et les altérations viscérales révélées à l'autopsie imposent cependant le diagnostic d'ictère grave familial. C'est ce que l'on voit dans des observations rapportées entre autres par M^{me} MONTLAUR et P.-P. LÉVY, par PÉHU et par M^{me} LANGE.

Enfin, il peut y avoir dans une même lignée d'enfants des cas de maladie de Pfannenstiel avec ou sans érythroblastose. C'est ainsi que, dans notre observation n° I, le premier enfant atteint, puis mort d'ictère grave avait une érythroblastose marquée, alors que le deuxième en présentait une insignifiante.

A côté de l'érythroblastémie, il faut noter une ané-

mie hypochrome plus ou moins intense. Elle est très fréquente mais non indispensable pour l'individualisation de la maladie. La résistance globulaire est à peine touchée; le nombre total des plaquettes sanguines est diminué. Le taux de l'hémoglobine et la valeur globulaire sont en général au-dessous de la normale. Il est presque constant de rencontrer, au cours de l'examen de sang de ces malades, de l'anisocytose, de la poïkilocytose et de la polychromatophilie.

La formule blanche est également touchée; on trouve le plus souvent de 15 à 20.000 leucocytes au lieu de 10 à 12.000 normalement; on peut voir des formes embryonnaires myéloblastes et myélocytes. C'est V. GIERKE qui a le premier insisté sur cette modification de la série blanche dans l'ictère grave familial, et pour bien stipuler ce trouble il a proposé la dénomination d'érythroleucoblastose. Ce court exposé fait ressortir que si l'érythroblastose est très fréquente et a longtemps été considérée comme indispensable pour poser le diagnostic d'ictère grave familial, des travaux récents, et en particulier ceux de PEHU, ont montré qu'il ne fallait plus la considérer comme telle.

LES VISCÈRES.

Quant à l'examen des viscères abdominaux, il peut donner les résultats les plus variables. Ce sont, soit des lésions importantes bouleversant l'architecture des organes, soit au contraire une intégrité à peu près complète de ces mêmes organes contrastant avec des signes cliniques intenses et les résultats sanguins qui ont pu être observés pendant la vie des enfants. Les comptes rendus d'autopsie de deux des cas que nous

rapportons illustrent parfaitement ces faits. Dans l'un des cas nous trouvons à l'examen microscopique :

— Au niveau du foie, une infiltration modérée des espaces Porte, des lésions dégénératives et graisseuses des cellules centro-lobulaires avec suffusion hémorragique des sinus. On note en plus une hyperplasie importante des cellules de Kupffer avec de nombreux foyers d'hématopoïèse.

— Au niveau de la rate, on constate un organe très congestif avec d'abondants pigments ferriques. Rate de stase.

— Au niveau du rein, on trouve une néphrite épithéliale avec tuméfaction généralisée des cellules et des tubes. On trouve également un léger œdème et une légère tuméfaction cellulaire des éléments du glomérule.

— Au niveau des poumons, il existe une importante sclérose des artères bronchiques. Le parenchyme est œdémateux avec de nombreuses cellules alvéolaires (alvéolite catarrhale banale). Cet examen montre donc des troubles assez importants spléniques et surtout hépatiques, avec un fait essentiel que nous avons déjà souligné antérieurement à propos du sang : la présence de foyers hématopoïétiques intraviscéraux, c'est-à-dire d'érythroblastose, alors que la formule sanguine du sujet n'avait pas montré d'érythroblastémie.

Dans l'autre cas, l'examen histologique ne montre que des troubles extrêmement légers et aucun foyer d'hématopoïèse intraviscérale, alors que la formule sanguine de l'enfant révélait une forte érythroblasté-

mie. C'est donc ici, à l'inverse du premier cas, un exemple d'érythroblastémie sans érythroblastose.

LES CENTRES NERVEUX.

L'étude des centres nerveux au point de vue anatomo-pathologique est d'une haute importance, car elle révèle souvent des lésions graves, d'ailleurs plus ou moins en rapport avec les symptômes cliniques. Mais, comme tous les examens anatomo-pathologiques ayant trait à cette affection, ils sont essentiellement variables. La plupart du temps, dans les cas d'ictère grave familial simple, on ne rencontre pas de lésions du névraxe. Parfois, cependant, on trouve une coloration jaune, surtout au niveau des noyaux gris centraux. C'est au cours de l'ictère nucléaire, complication de l'ictère grave familial, que les centres nerveux sont particulièrement lésés, et nous étudierons ces lésions au chapitre de l'ictère nucléaire.

En conclusion, nous voyons que si l'érythroblastose ou l'érythroblastémie sont les lésions les plus fréquemment rencontrées dans l'ictère grave familial, elles ne sont pas absolument constantes. Il n'est donc pas possible d'individualiser cet ictère en se basant sur des modifications humorales ou viscérales; d'autre part, dans une même famille, les cas successifs d'ictère familial ne se présentent pas toujours avec les mêmes modifications sanguines et viscérales.

ETIOLOGIE

Longuement étudiée par tous ceux que l'ictère grave intéresse, la question étiologique de cette maladie n'a pas encore trouvé de solution satisfaisante. C'est cependant l'un des points les plus importants, car il est bien difficile de trouver la thérapeutique vraiment appropriée, agissant à coup sûr, tant que la cause même restera inconnue. De nombreuses hypothèses ont été émises, puis peu à peu rejetées.

— Tout d'abord, la théorie infectieuse; elle fut rapidement abandonnée, car elle est infirmée par les échecs de tous les traitements prophylactiques faits dans ce sens, par les résultats négatifs des hémocultures, par les arguments cliniques et bactériologiques tout à fait contradictoires, et par le manque de lésions infectieuses aux autopsies.

— Certains avaient pensé à la possibilité d'une aggravation de l'ictère physiologique, mais contre cette théorie s'élèvent la précocité de l'apparition de l'ictère, le caractère familial de l'affection et les données anatomiques et hématologiques.

— La syphilis, souvent recherchée, n'a jamais pu être mise en évidence. Les examens sérologiques se

sont toujours montrés négatifs, et les antécédents familiaux n'ont apporté aucune preuve. Les échecs du traitement préventif sont encore un argument de plus pour rejeter cette hypothèse étiologique.

— Les toxémies ont été ensuite incriminées. On a voulu voir à l'origine de cette maladie une intoxication gravidique, soit par intoxication fœtale due à une viciation du métabolisme fœtal, soit par intoxication placentaire causée par une sécrétion anormale, soit par intoxication maternelle due à un poison sécrété par les tissus maternels. Mais aucune preuve expérimentale n'a pu être faite et de plus, au cours des toxémies gravidiques telles que l'éclampsie, on n'observe pas d'ictère grave chez le nouveau-né.

— L'anémie primitive chez le fœtus a été donnée comme cause de la maladie, mais il est impossible d'expliquer l'origine de cette anémie.

— Enfin, l'érythroblastose peut être prise comme traduction objective de la maladie, mais si on peut la considérer comme le témoin, elle ne peut en aucun cas être donnée comme cause, puisqu'elle manque fréquemment. Pour CATHALA, jusqu'à plus ample informé, « l'érythroblastose est le témoin d'un effort réactionnel contre le processus pathologique fondamental, mais n'est pas ce processus. Les érythroblastoses constitutionnelles congénitales ne sont donc pas des hémopathies autonomes. »

— L'hypothèse la plus vraisemblable et la plus satisfaisante jusqu'à maintenant paraît être celle d'une maladie germinale avec altération originelle de l'ovule ou du spermatozoïde, sans que l'on soit cependant

arrivé à préciser la nature de cette altération. Quelques faits recueillis à diverses sources plaident en faveur de cette origine. On a pu remarquer assez souvent l'allure spéciale de l'apparition ou au contraire de la disparition de l'ictère grave au cours de mariages successifs. La question est de savoir si un rôle prépondérant peut être accordé à l'un des géniteurs. A ce sujet, plusieurs cas assez probants en faveur de l'un ou de l'autre ont été rapportés. Nous-même l'avons constaté dans l'une de nos observations. Cette observation (n° II) serait en faveur d'une origine maternelle; en effet, les deux premiers enfants, le premier bien portant et le deuxième mort d'ictère grave, ne sont pas du même père que le troisième qui fait l'objet de notre observation et qui est également mort d'ictère grave. La première observation pourrait aussi faire remonter la source au côté paternel, mais on ne peut rien déduire d'affirmatif dans ce cas; en effet, seul le premier enfant était du premier mariage; il est bien portant, mais c'est l'éventualité la plus fréquente pour les premiers nés. D'autres observations dans la littérature seraient en faveur d'une origine paternelle; telles sont entre autres celles d'HILGENBERG et de V. GIERKE. Cette question même résolue ne donnerait cependant pas encore la cause toute première de l'affection.

Certains auteurs tels que HOFFMANN et HAUSSMANN ont pu observer l'apparition d'ictère grave au cours de plusieurs générations et chez des collatéraux. Enfin, la consanguinité a été retenue par SPANG dans un cas d'anasarque fœto-placentaire.

Enfin, quelques cas particuliers de gémellité sont à signaler. M^{me} LANCE rapporte celui de deux jumeaux dont l'un avait un ictère grave et l'autre un anasarque fœto-placentaire. HAMPSON cite une observation de deux jumeaux, l'un ayant une érythroblastose ictéri-gène, alors que l'autre était indemne. GAIFAIN, OBER-DORFER, DUCAS notent les observations d'enfants hydropiques alors que leurs jumeaux étaient normaux. D'autre part, certains auteurs, comme nous l'avons déjà dit, insistent sur la fréquence des tares hémopatiques retrouvées chez les ascendants si on pense à les rechercher soigneusement; ils y voient un test en faveur de l'altération possible du germe.

Il est aussi curieux de noter les faits que rapportent G. BLECHMANN et P.-P. LÉVY dans leur mémoire sur l'ictère grave du nouveau-né, à l'occasion d'études sur des animaux. Ainsi, alors que chez le jeune cheval l'ictère grave n'existe pas, l'ictère grave familial mortel se voit (VOLHARD). Un autre exemple est fourni par de jeunes veaux. On constate parmi les veaux d'une même étable une série d'anasarques qui s'arrête du jour où l'on change, et où l'on change seul, le mâle reproducteur (LAVEN). Cette théorie de l'anomalie germinale paraît être, tout au moins pour le moment, la seule à retenir; et pour PENU une explication satisfaisante pourrait peut-être être trouvée en étendant aux cas d'ictère grave familial la théorie chromosomiale de l'hérédité.

RAPPORTS ENTRE L'ICTERE GRAVE FAMILIAL ET L'ICTERE NUCLEAIRE

L'ictère grave familial, déjà redoutable par lui-même, peut voir son pronostic encore aggravé si, au cours de son évolution, éclate une complication connue sous le nom d'ictère nucléaire ou Kernikterus des auteurs allemands. C'est une entité que caractérisent cliniquement des manifestations nerveuses à type d'hypertonie extra-pyramidale, et anatomiquement des lésions des noyaux gris centraux.

L'ictère nucléaire est dans la grande majorité des cas une conséquence de l'ictère grave familial. Notons cependant que, pour certains auteurs, l'ictère nucléaire peut reconnaître parfois une autre origine et survenir au cours d'une septicémie chez le très jeune enfant.

Il est difficile de fixer le pourcentage exact des cas d'ictère grave familial aggravés de Kernikterus, mais il est établi que cette complication n'est pas fréquente, et les cas cités dans la littérature sont relativement peu nombreux. L'ictère nucléaire n'est donc pas une manifestation obligatoire de la maladie de Pfannenstiel,

mais il faut bien noter aussi qu'il peut cliniquement passer inaperçu, alors que l'autopsie montre des lésions signant sa présence au point de vue anatomique.

Ces faits correspondent aux cas d'évolution rapidement fatale, où la survie est trop courte pour que le syndrome nerveux ait le temps de se préciser cliniquement.

ORTH, en 1875, parle pour la première fois d'ictère nucléaire. Puis ce sont les travaux de SCHMORL, en 1904, qui donnent une description détaillée clinique et anatomique, et c'est lui qui crée le terme de Kernikterus. BÉNÉKÉ, en 1907, s'intéresse également à la question. PFANNENSTIEL, en 1908, montre le caractère familial de l'ictère nucléaire qui n'est qu'une particularité de l'ictère grave familial. Il faut citer les études de ESCH en 1908, de RISEL en 1912, de PFALTZER en 1915, de HART en 1917, de THORLING en 1922, de YLLPO en 1918, de HILGENBERG en 1929, de FUCHS en 1933.

VON GIERKE en 1920 et PETERS en 1934 insistent sur l'importance du caractère familial de l'affection et sur la fréquence de l'érythroblastose.

Des auteurs anglais se sont également attachés à l'étude de l'ictère nucléaire; ce sont : PITTFIELD en 1912, GUTHRIE en 1914, SPILLER en 1915, HAMTSON en 1929, SMALLWOOD en 1933, HAWKSLEY et LIGHTWOOD en 1934, ZIMMERMANN et YANNET en 1935, BIEMOND et V. GREVELD en 1939, VERHAERT en 1938, FIELD et LIGHTWOOD en 1938.

Il faut aussi signaler tout particulièrement à ce sujet

les travaux de M^{me} Cornélia DE LANGE à Amsterdam et ceux de PEHU en France.

CLINIQUE

Survenant au cours d'un ictère grave familial, ce qui, nous l'avons vu, est le cas le plus fréquent, l'ictère nucléaire débute avec les premières manifestations nerveuses. En général, la date de début des symptômes nerveux se place vers le troisième ou quatrième jour de la vie; elle peut être un peu plus précoce, ou beaucoup plus tardive, rarement cependant après la fin de la deuxième semaine. Dans notre observation n° I, l'enfant, typiquement atteint d'ictère nucléaire, n'a de réelles manifestations nerveuses que le sixième jour; mais dès le quatrième jour elle pousse des cris stridents très particuliers et boit un peu irrégulièrement.

Il est classique de décrire dans la plupart des cas, et des observations confirment ces données, un brusque passage d'un état éveillé à une apathie et une somnolence prononcées, pouvant même aller jusqu'au collapsus. Cependant, cette sorte de sidération peut être intermittente ou même peut manquer en grande partie, ce qui est le cas pour notre petite malade.

Un des symptômes les plus fréquents et les plus révélateurs est une brusque inappétence. L'enfant, qui buvait bien jusque-là, refuse le biberon ou boit quelques gorgées qu'il déglutit difficilement et il régurgite fréquemment.

Enfin, des manifestations nerveuses diverses apparaissent : il y a une raideur permanente ou paroxysmique de la nuque et du dos, la tête est rejetée en arrière en un opisthotonos invincible; la raideur des membres peut aussi survenir; des convulsions en général peu intenses peuvent se produire. Ces convulsions sous forme de tremblements ou de secousses peuvent amener du systagmus au niveau des globes oculaires, ou se manifester aux muscles de la face, des paupières, des lèvres. Ces phénomènes seraient pour certains dus à une irritation méningée.

Il est exceptionnel que les petits malades présentent des manifestations paralytiques.

Enfin, il n'est pas rare de voir des modifications du rythme respiratoire; on a peu souvent affaire à un type Cheyne-Stokes ou Kussmaul, mais il est fréquent de constater une tachypnée ou une respiration irrégulière. Ces troubles respiratoires, tout comme ceux de la déglutition, semblent être en rapport avec des altérations des noyaux bulbaires du glosso-pharyngien et du vago-spinal, faits qui ont pu être vérifiés anatomiquement.

Les battements cardiaques sont rapides, la tension artérielle est plutôt faible. La température est soit normale, soit abaissée entre 36° et 37°; elle est exceptionnellement élevée. La tension de la fontanelle médiane est rarement modifiée. Des manifestations hémorragiques peuvent apparaître, mais elles ne paraissent pas spécialement liées à l'ictère nucléaire, car on peut les voir survenir au cours de tout ictère grave familial, non compliqué d'atteinte nerveuse.

Ce syndrome ne se retrouve pas toujours aussi complet. Ainsi, l'enfant qui fait l'objet de notre observation n° I a présenté des troubles de la déglutition; elle refusait de boire, refus que la patience arrivait souvent à vaincre, mais elle présentait toujours une tendance très nette à régurgiter. Nous n'avons, par contre, jamais constaté chez elle de convulsions d'aucune sorte, mais nous étions toujours frappée par un opisthotonos très marqué, par une raideur fréquente des membres et par les cris stridents poussés par la petite malade. La température était celle qui est en général signalée, c'est-à-dire aux environs de 36°5, 37°. La perte de poids était assez marquée, 400 gr. en une semaine. L'examen de sang, comme nous l'avons déjà noté, montrait une érythroblastose légère mais réelle.

Cet ensemble clinique, s'il est typique par de nombreux points, n'est pas cependant absolument complet, et illustre bien le fait que l'ictère nucléaire n'a pas toujours rigoureusement le même aspect et qu'il n'est pas indispensable que les symptômes soient tous réunis pour en formuler le diagnostic. D'ailleurs, la suite de l'histoire de notre petite malade ne fait que renforcer ce diagnostic s'il en était besoin.

Il faut en effet dire ici que si le pronostic de l'ictère nucléaire est plus sombre que celui de l'ictère grave familial simple, il existe pourtant pour lui aussi, en partie grâce au traitement, des cas de survie. C'est alors que la question de l'avenir de ces enfants prend toute son importance. Il est possible d'admettre qu'une partie de ces nouveau-nés guéris puissent l'être définitivement. Malheureusement, il n'en est pas toujours

ainsi. Le plus souvent, ou bien après quelques mois de guérison clinique apparente ils présentent des signes d'arriération psychomotrice, ou bien, améliorés mais non complètement guéris, même temporairement, leurs symptômes nerveux primitifs persistent, puis s'aggravent.

De nombreux auteurs que nous avons déjà cités, particulièrement ceux de langue anglaise, et parmi les Allemands BURGHARD et SCHEUSSING en 1923, HOFFMANN et HAUSSMANN en 1926, insistent sur ce point bien spécial du sujet : la persistance après de nombreux mois des symptômes nerveux et leur tendance à passer à la chronicité.

L'enfant de notre observation, nettement améliorée au point de vue état général, ayant une croissance pondérable régulière et une formule sanguine redevenue normale, présentait toujours, deux mois après sa naissance, date à laquelle nous avons cessé de la voir journellement, une tendance très nette à rejeter la tête en arrière; elle était encore extrêmement nerveuse et criait facilement, par cris brefs et stridents. Revue quelques mois après sa naissance, l'examen que nous résumons ici ne fait qu'illustrer une fois de plus les descriptions bien connues des reliquats de l'ictère nucléaire et son lamentable pronostic éloigné. A 5 mois l'enfant présentait des troubles nerveux de plus en plus accusés, un opisthotonos permanent et pratiquement irréductible, avec spasmes musculaires et hypertonie difficile à vaincre. La déglutition était particulièrement pénible et la petite malade ne semblait pas entendre. En outre, l'éveil de l'intelligence était pres-

que nul. A ce tableau qu'il nous a été donné de voir, il faut ajouter la fréquence, surtout si les malades survivent plus longtemps, d'arriérations de toutes sortes. Ainsi ils ne se tiennent assis que très tardivement, ils ne marchent également que fort tard, ou même ne marchent jamais. Leur poids ne correspond pas à leur âge et les masses musculaires sont souvent grêles. Enfin, le langage, qui lui aussi est très tardif, est souvent incomplet, et l'idiotie n'est pas exceptionnelle.

D'ailleurs, chez ces enfants, les longues survies sont rares, car la moindre infection intercurrente est pour eux très grave.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'une des premières descriptions des lésions nerveuses révélées par l'autopsie a été donnée par SCHMORL; il note une coloration jaune plus ou moins intense intéressant le noyau lenticulaire, le corps de Luynes, la corne d'Ammon, le noyau dentelé du cervelet, les olives du bulbe et la substance grise de la moelle; pour lui, le cortex, le cerveau et le cervelet seraient indemnes. La lecture des études du névraxe faites depuis par différents auteurs montre que la topographie des lésions n'est ni aussi étroite, ni aussi élective que l'avait décrite SCHMORL.

Grâce à l'ensemble des travaux modernes à ce sujet, on peut avoir une idée assez précise des lésions anatomo-pathologiques du système nerveux au cours de

l'ictère nucléaire. Voici succinctement ce que l'on peut en dire :

Macroscopiquement, ce qui frappe tout d'abord, c'est la coloration jaune safran du névraxe; puis, à la coupe, cette coloration paraît d'intensité très variable suivant les régions examinées. C'est ainsi que dans le cerveau, la corne d'Ammon, le corps de Luynes et le pied de l'hippocampe on trouve une teinte jaune très marquée. Les noyaux d'origine des nerfs craniens sont encore plus teintés, que ces noyaux siègent dans l'encéphale, le bulbe ou la protubérance. C'est d'ailleurs pour cette atteinte particulière des noyaux d'origine des nerfs craniens que SCHMORL avait désigné cette affection du nom d'ictère nucléaire.

Par contre, l'écorce est en général normale.

La tête du corps striée est peu colorée, alors que le putamen, le noyau coudé, le noyau lenticulaire ont une belle couleur ictérique.

Le cervelet est inégalement coloré : l'écorce ici aussi est le plus souvent normale, mais le noyau dentelé est d'un jaune accentué.

Dans le bulbe, on note une coloration jaune, surtout marquée au niveau des noyaux des nerfs sensitifs. La moelle est souvent colorée, les cordons sont peu modifiés, mais les cornes antérieures peuvent être fortement teintées.

Les méninges sont en général intactes à tous points de vue. Signalons en même temps qu'il n'a jamais été constaté d'hémorragie intracrânienne, corticale ou ventriculaire.

Microscopiquement. — Le fait le plus important à

retenir, c'est que l'atteinte cellulaire n'est pas générale, même quand il s'agit des cellules des noyaux centraux. C'est ainsi que quelques-unes présentent un aspect absolument normal en dehors de leur coloration ictérique, alors que d'autres, également imprégnées de produits biliaires, ont une structure très modifiée : diminuées de volume, elles ont également des prolongements très différents de la normale. Il est en outre fréquent de trouver un stade plus avancé : les cellules sont alors le siège de nécrose, avec un protoplasma d'aspect granuleux et un noyau pycnotique. Enfin, la myéline est souvent retrouvée à l'état de petites boules ou de petits fragments plus ou moins imprégnés de bile. Il est bon de noter également que l'on ne trouve pas de lésions d'allure inflammatoire, telles que : infiltration lymphoïde, amas leucocytaires.

La présence de pigments biliaires dans de nombreuses cellules nerveuses a naturellement donné l'idée d'étudier la nature de ces pigments. Cette étude a conduit à la constatation suivante : La matière colorante, qui dans l'ictère nucléaire imprègne les tissus, a une composition chimique différente de celle qui imprègne les organes au cours des autres affections ictériques. On a en effet remarqué que la couleur jaune des organes prélevés au cours de l'autopsie d'un sujet atteint d'ictère nucléaire et conservés dans une solution de formol ou de sublimé, devenait jaune brun, alors que normalement les organes ictériques dans ces mêmes solutions deviennent verts par réduction de la bilirubine en biliverdine.

Le pigment est retrouvé non seulement dans les cel-

lules nerveuses mais dans le milieu interstitiel. C'est d'ailleurs là la théorie de BÉNÉKÉ, qui pensait que la coloration jaune était le fait de l'imprégnation biliaire tant des cellules nerveuses elles-mêmes que de l'ensemble des éléments de l'organe.

Cette imprégnation de pigments biliaires sur des cellules dont les unes sont normales, les autres fortement nécrosées a soulevé des hypothèses. Il s'agit de savoir si le pigment biliaire se déposant sur les cellules peut agir comme agent nécrosant ou si ce pigment se fixe sur des cellules déjà lésées. Les arguments semblent être en faveur de cette dernière théorie; en effet, l'ictère même long n'engendre pas en général de lésions nerveuses; d'autre part, les cellules nerveuses sont inégalement atteintes, fortement colorées par les pigments, les unes sont intactes, alors que les autres sont nécrosées. Si on adopte cette manière de voir, la lésion cellulaire serait alors antérieure à l'imprégnation, et il faut admettre que ces lésions se constituent avant la naissance; en effet, l'autopsie d'enfants morts rapidement d'ictère nucléaire les montre souvent très accusées, et il paraît impossible qu'elles aient pu se constituer pendant les quelques jours de leur vie.

En résumé, il faut retenir que certaines parties du névraxe sont frappées, alors que d'autres sont toujours indemnes, que dans un même élément les cellules sont inégalement atteintes et qu'il est alors probable que la lésion cellulaire précède l'imprégnation biliaire.

L'examen du sympathique n'a pas montré de lésion. Dans quelques observations on trouve notée une coloration jaune de la portion nerveuse de l'hypophyse.

L'examen anatomique des autres viscères présente les mêmes caractéristiques que celles signalées déjà pour l'ictère grave familial. Il faut cependant ajouter que, dans certains comptes rendus d'autopsie d'ictère nucléaire, il est noté des altérations de l'estomac et de l'intestin. Ce sont, soit de simples hémorragies très légères de la muqueuse, soit des érosions ou des exulcérations. De toute façon, ces lésions ne paraissent pas être constantes et en tout cas ne se manifestent en général par aucun symptôme clinique.

Enfin, l'état de la musculature des membres a parfois été étudiée, mais c'est surtout BÉNÉKÉ, en 1912, qui s'y est intéressé. Il constate dans plusieurs cas une dégénérescence cireuse accompagnée d'une inflammation interstitielle. Il s'agirait donc d'une myosite, qui ne semble pas avoir attiré l'attention des autres auteurs.

RAPPORTS ENTRE L'ICTERE NUCLEAIRE ET LA MALADIE DE WILSON

Les troubles nerveux fréquemment observés pendant les quelques mois ou les quelques années de survie chez des sujets ayant présenté un ictère nucléaire dans les tout premiers jours de leur vie ont amené les auteurs qui ont étudié cette affection à se demander s'il n'existait pas une relation étroite avec une autre maladie caractérisée également par un syndrome extra-pyramidal typique, c'est-à-dire avec la maladie de Wilson ou dégénérescence hépato-lenticulaire progressive. Ce rapprochement peut se faire au point de vue clinique, anatomopathologique et aussi au point de vue des hypothèses émises sur l'étiologie.

— Le syndrome extra-pyramidal se manifeste par de l'hypertonie, du tremblement, de la rigidité des membres, des crampes, des spasmes. Tous ces symptômes peuvent se retrouver chez un enfant ayant eu un Kernikterus. Et dans les études consacrées à la maladie de Wilson nous retrouvons des descriptions cliniques signalant les mêmes troubles. Tous les travaux à ce sujet rappellent en effet que les spasmes dominent la scène, avec contractures grimaçantes de

la face, dysarthrie, difficultés à la déglutition, tremblement très marqué; ils signalent aussi que l'hyper-tonie est également très intense, que les réflexes sont le plus souvent normaux, que les troubles de la marche sont un des traits les plus saillants. De plus, dans les deux affections, il est fréquent de constater des troubles psychiques.

— Au point de vue anatomique, il existe de nombreuses ressemblances, mais il ne paraît pas possible d'affirmer la similitude absolue. Nous ne saurions mieux faire, pour étudier rapidement les points essentiels des lésions nerveuses, que de résumer l'opinion de WILSON à ce sujet dans ses différents ouvrages. Pour lui, dans les cas typiques de dégénérescence hépato-lenticulaire, il s'agit d'une désintégration plus ou moins symétrique et bilatérale du noyau lenticulaire, intéressant surtout le putamen et le noyau coudé, et pouvant aller de la simple décoloration avec un peu de rétrécissement en volume et avec perte du contour extérieur convexe normal, jusqu'à une cavitation complète du noyau avec nécrose. Au point de vue microscopique, d'après ses études, le processus consisterait pour lui en une dégénérescence progressive du parenchyme nerveux du noyau et de son remplacement par une prolifération névroglique; prolifération qui ne remplace jamais complètement le parenchyme en état de désintégration; ce n'est qu'une réaction provisoire succédant à une dégénérescence parenchymateuse. Il y a absence de lésions inflammatoires.

Ces altérations anatomiques du cerveau atteindraient avant tout le noyau lenticulaire et particuliè-

rement dans celui-ci le putamen, touchant moins le globus pallidus; il y aurait également une atteinte du noyau caudé. Mais pour plusieurs auteurs, en particulier pour HALL, ces lésions pourraient se voir aussi aux ganglions de la base, au noyau dentelé, à l'écorce et au noyau rouge. Or, nous l'avons vu au chapitre de l'anatomie pathologique, dans le Kernikterus, les lésions du névraxe sont caractérisées par des altérations cellulaires allant de la simple imprégnation par pigments biliaires à la nécrose presque complète et portant, comme dans la maladie de Wilson, avec prédilection sur le putanem, le noyau caudé et aussi les noyaux gris centraux.

— Enfin, dans la dégénérescence hépato-lenticulaire, il faut noter, comme dans l'ictère grave familial, la tendance familiale de l'affection. WILSON rapporte plusieurs cas de frères et sœurs atteints successivement par la maladie. Quelques observations, entre autres une de HALL et une de HIGIER, ont montré que la maladie pouvait se voir au cours de plusieurs générations successives.

— Mais, à côté de ces ressemblances, il faut maintenant signaler les différences qui séparent le Kernikterus de la maladie de Wilson.

— La dégénérescence hépato-lenticulaire est avant tout une maladie débutant dans l'enfance ou dans l'adolescence; le cas à début le plus précoce est rapporté par CASSIRER chez un enfant de 3 ans.

— En outre, il est un point d'un intérêt primordial, c'est le chapitre hépatique. En effet, la cirrhose hépa-

tique est une manifestation obligatoire de la maladie de Wilson. Cette cirrhose est le plus souvent extrêmement discrète, ne laissant pas soupçonner son existence pendant la vie du sujet; mais elle est toujours constatée à l'autopsie. Elle semble même devoir être la première en date, précédant le stade nerveux.

Il faut ici signaler que, s'il n'est pas constant, il n'est cependant pas rare de retrouver dans les antécédents des enfants atteints de cette maladie un ictère apparu quelques mois ou quelques années avant le début de l'affection, mais cet ictère ne se situe pas dans la période post-natale. Par contre, aucun compte rendu d'examen anatomique du foie d'un ictère grave familial ne signale la présence de fibrose, ce qui est normal, étant donné la vie peu longue en général des sujets qui en sont atteints. Il faudrait, pour apprécier l'évolution des lésions hépatiques de l'ictère familial, posséder des examens anatomiques d'enfants ayant survécu suffisamment longtemps pour que le processus de fibrose ait pu s'établir s'il y avait lieu; de telles observations sont rares et en tout cas les lésions hépatiques qui ont pu être signalées ne font pas penser à une cirrhose.

— D'autre part, si les lésions nerveuses ont une topographie très voisine et sont caractérisées par une dégénérescence fréquente, on ne retrouve pas dans le syndrome de Wilson cette coloration jaune typique de l'ictère nucléaire. Il est vrai que les examens anatomiques d'enfants ayant survécu quelques mois à leur ictère nucléaire signalent une teinte jaune beaucoup

moins accusée et même parfois à peine visible des diverses parties de l'encéphale.

— Enfin, pour WILSON et la plupart des auteurs qui se sont occupés de la dégénérescence hépato-lenticulaire, l'origine doit selon toute probabilité en être imputée à une toxine; mais la nature et l'origine de cette toxine sont inconnues, quoique sa présence comme agent morbide soit pour les différents auteurs attestée par des faits cliniques et pathologiques que nous ne rapporterons pas ici. L'hypothèse d'une origine hépatique semble la plus vraisemblable, et c'est à ce sujet que WILSON fait un rapprochement avec la maladie de Pfannenstiel. Voici ce qu'il dit à ce propos dans un de ses articles, en 1922 : « Il ne faut pas oublier non plus l'analogie également suggestive que fournit l'ictère grave familial du nouveau-né dont j'ai parlé en détail dans ma monographie. Il est bien évident, à mon avis, que l'hypothèse d'une action élective de l'entéro-toxine encore inconnue de la maladie n'a rien d'invraisemblable et qu'il y a d'autres états morbides où on ne peut expliquer les phénomènes pathologiques que par l'hypothèse d'un rapport spécial chimique ou biochimique entre la toxine et les tissus du corps strié. »

Les idées sur cette toxine se sont précisées; il paraît vraisemblable qu'elle soit d'origine hépatique; en effet, l'hépatite est constante et apparaît en premier lieu. C'est au sujet de cette toxine hépatique agissant sur les cellules nerveuses et ayant une influence à peu près certaine sur leur dégénérescence ou même leur nécrose que se sont faites les plus importantes com-

paraisons avec l'ictère nucléaire. En effet, dans le Kernikterus, la présence de pigments biliaires dans les cellules nerveuses altérées ou non est un des faits saillants. HALL, citant WILSON, au cours d'une de ses études sur la dégénérescence hépato-lenticulaire, dit à ce sujet : « WILSON pense que dans l'ictère grave familial, dans lequel on trouve une forte coloration jaune des régions centrales et basillaires des noyaux du cerveau, il existe un état correspondant; car ces régions cérébrales, qui sont en partie les mêmes qui sont atteintes dans la maladie de WILSON, présenteraient une affinité spécifique semblable pour un produit hépatique : la matière colorante de la bile. »

En résumé, s'il existe de nombreux points de rapprochement entre le Kernikterus de SCHMORL et la maladie de WILSON, tels que : hypertonie, tremblements, troubles psychiques, lésions similaires de certaines parties du névraxe, possibilité d'une même origine des lésions nerveuses par une toxine hépatique, caractère familial de l'affection, il existe de non moins importantes différences. Parmi ces différences, il faut noter avant tout le manque total de similitude dans les lésions du foie; il faut souligner également la présence inconstante de l'ictère dans le syndrome de Wilson, et il ne faut pas oublier la date d'apparition tardive des premières manifestations de la dégénérescence hépato-lenticulaire.

En conclusion, il semble donc que l'on puisse parler d'un certain degré de similitude entre ces deux syndromes extra-pyramidaux, mais il paraît difficile d'établir une identité parfaite entre eux et de faire de la

maladie de Wilson la suite évolutive de l'ictère nucléaire. Il faudrait, en effet, pouvoir, par des faits cliniques précis, retrouver dans le passé des enfants ou des adolescents atteints de dégénérescence lenticulaire progressive des symptômes indéniables d'ictère grave familial post-natal. De même, il faudrait chez les porteurs de séquelles de Kernikterus pouvoir mettre en évidence l'apparition d'une cirrhose.

Si l'enchaînement des faits ainsi conçu peut être une hypothèse séduisante, rien dans la pratique n'est jusqu'ici venu la confirmer. Le cas personnel dont nous avons ici rapporté l'observation est un bel exemple d'ictère nucléaire et de ses séquelles, mais n'apporte rien en faveur de cette conception. Il semble bien qu'il ne soit permis jusqu'à maintenant que de se ranger à l'opinion qui est celle de M^{me} Cornélia DE LANGE et de PEHU, c'est-à-dire l'analogie.

Nous ne saurions mieux faire en terminant que de citer à cet égard l'opinion exprimée par WILSON dans son dernier ouvrage, en 1940 : « Dans la monographie originale, nous avons fait allusion à l'anatomie pathologique de l'ictère grave du nouveau-né (érythroblastose), où parfois les tissus cérébraux sont largement imprégnés de produits biliaires (en particulier le noyau lenticulaire, le corps de Luynes, les olives inférieures, etc...), ce qui par conséquent semble bien être en faveur d'une attraction de certaines parties du cerveau pour une substance hépatique. Des études récentes (HAWKSLEY et LIGHTWOOD) semblent vouloir prouver que la cirrhose est un résultat occasionnel de l'ictère grave. Je n'ai jamais pensé à cette dernière

maladie comme cause possible de la dégénérescence lenticulaire (comme certains auteurs l'affirment à tort), mais j'ai seulement noté l'analogie des deux affections au point de vue de l'évidence d'une affinité entre viscère et ganglion basal. »

TRAITEMENT

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Le caractère familial de l'affection et la gravité de cet ictère familial sont des notions dont il n'est pas possible de ne pas tenir compte au point de vue thérapeutique. Elles expliquent les efforts qui ont été faits en vue de trouver une thérapeutique prophylactique.

— Comme pour toutes les maladies congénitales, on s'est demandé si la syphilis ne pouvait pas être incriminée dans l'étiologie de l'ictère grave familial. Les enquêtes familiales, les réactions sérologiques, l'examen des enfants vivants, tout a été à l'encontre de la nature syphilitique de l'affection. Cependant, devant l'incertitude de la cause, certains auteurs ont pensé qu'il n'y avait rien à perdre à faire chez les procréateurs un traitement antispécifique avant la fécondation et pendant la grossesse. Les résultats ont toujours été extrêmement décevants. Dans notre observation n° I, en raison de l'excès de liquide qui avait été noté à une grossesse antérieure, on avait institué un traitement

antisyphilitique à base de mercure et de bismuth; ce qui n'a nullement empêché l'enfant de présenter un ictère grave. Un cas dont nous n'avons pas relaté l'observation, mais dont nous a parlé M. RIBADEAU-DUMAS, est tout aussi démonstratif : Après un enfant normal, les deuxième et troisième moururent d'ictère grave familial; avant la quatrième grossesse, un traitement antisyphilitique très poussé fut fait aux deux procréateurs et la femme fut traitée pendant sa gestation. Non seulement l'enfant mourut très rapidement d'ictère grave, mais il naquit avec une coloration ictérique très marquée. Les deux autres enfants n'avaient présenté leur ictère grave que vingt-quatre heures après leur naissance. On peut donc en conclure que le traitement s'était montré inopérant sinon nocif.

Certains auteurs, et en particulier PEHU, considèrent que le traitement peut être nuisible et qu'il ne devra jamais être institué.

— Certains ont pensé que la toxémie gravidique, malgré l'absence habituelle de signes cliniques, pouvait avoir une action sur l'apparition des accidents. Ils ont donc conseillé un régime lacto-végétarien, de façon à réduire au minimum l'intoxication gravidique. Cette thérapeutique ne semble avoir donné aucun résultat.

— Quelques défenseurs de l'étiologie infectieuse, théorie d'ailleurs à peu près abandonnée actuellement, avaient préconisé une thérapeutique anti-infectieuse, avec urotropine et salicylate de soude, qui a naturellement été aussi peu efficace.

— En se basant sur les modifications sanguines et en particulier sur l'anémie, on a essayé d'administrer pendant la grossesse du foie de veau ou des extraits hépatiques par voie buccale et intramusculaire. Pour la bonne conduite de ce traitement il faudrait logiquement commencer à administrer le foie ou les extraits de foie très tôt, car l'érythroblastose peut exister pendant la grossesse et se traduire par un anasarque fœto-placentaire. Il faut cependant attendre la fin de la période d'intolérance digestive. De toute façon, il faut que la thérapeutique soit instituée au quatrième mois, c'est-à-dire au moment où s'installe l'érythropoïèse spléno-hépatique. C'est pourquoi on l'administre le plus souvent ainsi : pendant tout le quatrième mois, puis suspension jusqu'au septième, et enfin reprise jusqu'à l'accouchement. Cette thérapeutique consiste en 100 gr. de foie par jour ou son équivalent en extraits hépatiques qui sont mieux acceptés. PEHU et BROCHIER, ainsi que d'autres auteurs, signalent des succès mais aussi des échecs avec ce traitement. Il faut l'essayer chez la femme enceinte ayant déjà eu des enfants morts d'ictère grave familial, mais on ne peut en attendre une réussite certaine.

— Prenant également en considération l'anémie, la femme a parfois été soumise à la médication martiale. Ici encore on ne peut pas escompter de résultats constants.

— Quelques pédiatres, dont VOGT, estiment que dans l'anasarque il peut s'agir d'un développement défectueux de toute la substance osseuse, tel qu'il se

présente dans le scorbut expérimental. Il conclut donc à la possibilité d'une avitaminose C et conseille, dans l'anasarque ainsi que dans cette autre érythroblastose qu'est l'ictère familial, de donner dès le début de la grossesse de la vitamine C en quantité assez importante.

— Ces temps derniers, on s'est demandé si la vitamine K ne pourrait pas être utilisée dans le traitement de l'ictère grave familial, surtout lorsque cette affection s'accompagne d'un syndrome hémorragique. Nous reprendrons cette étude à propos du traitement curatif; cependant, il est possible d'envisager une modification de la coagulation sanguine du fœtus par injection à la mère de vitamine K. Cette étude a été faite par PORTES et VARANGOT, qui ont essayé par ce procédé d'augmenter le taux de la prothrombine fœtale. Pour ces auteurs, le passage de la vitamine K dans l'organisme fœtal paraît assez capricieux. Peut-être d'ailleurs faudrait-il envisager l'administration de doses plus fortes et surtout plus prolongées. Ces auteurs ajoutent : « Si nous admettons que c'est dans le foie ou par l'intermédiaire de cette glande que la vitamine K agit sur la production de prothrombine, on ne peut, semble-t-il, en telle occurrence, espérer modifier le sang fœtal en administrant de la vitamine K à la mère. » Pour le cas qui nous intéresse, il ne semble pas qu'une thérapeutique préventive par la vitamine K puisse avoir une influence.

En conclusion, aucun traitement préventif pendant la grossesse n'a fait ses preuves; ce qui n'est pas pour

nous étonner particulièrement, vu l'ignorance dans laquelle nous sommes de la cause première de cette affection.

TRAITEMENT CURATIF

Comme il est impossible de compter fermement sur le traitement préventif de l'ictère grave familial pour essayer d'empêcher l'apparition de cette redoutable affection, le traitement curatif prend de ce fait une importance considérable.

Il a depuis longtemps déjà retenu l'attention, tant en France qu'à l'étranger, de nombreux accoucheurs et pédiatres. C'est en fait jusqu'ici sur ce seul traitement curatif que l'on doit compter pour rendre moins sombre le pronostic de la maladie de Pfannenstiel.

HÉMOTHÉRAPIE

La thérapeutique de l'ictère grave familial n'est ni très riche, ni très variée; il faut citer en tout premier lieu l'hémothérapie. En parcourant la littérature, on voit que cette thérapeutique avait déjà été préconisée par : PFANNENSTIEL en 1900, TALLEY en 1904, PITTFIELD en 1912, YLLPO en 1918. Mais c'est à partir de 1929, date à laquelle M^{me} LANGE utilise pour la première fois et avec succès la transfusion sanguine chez un sixième enfant d'une famille très éprouvée

par l'ictère familial, que cette méthode prend de l'extension et devient universellement la base du traitement de l'ictère grave familial. L'hémothérapie a pu être administrée de différentes manières, soit en transfusion, soit en injections intramusculaires ou sous-cutanées. La preuve a été faite que les deux derniers modes sont beaucoup moins actifs et n'ont un intérêt que comme adjuvant de la transfusion, et dans les cas où celle-ci se révèle absolument impraticable. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point : c'est sans conteste à la transfusion qu'il faut avoir recours.

Les raisons qui ont fait penser à l'hémothérapie sont contenues dans les modifications pathologiques de la formule sanguine et de la crase sanguine au cours de cette affection; ce sont : l'érythroblastémie, l'anémie, les variations de l'hémoglobine, les troubles de la coagulation. En tout premier lieu, lorsqu'elle existe et qu'elle est en quantité anormale, se place l'érythroblastémie. En effet, les érythroblastes, formes immatures des globules rouges, sont incapables de remplir le rôle de vecteur d'oxygène de ces derniers. Il y a donc intérêt à apporter au petit malade les éléments capables de fixer l'oxygène. Ce fait joue tout particulièrement dans les cas de grande érythroblastémie. D'autre part, l'hématie nucléée paraît être ici moins un indice de régénération sanguine au cours d'une anémie que le signe d'une évolution irrégulière du globule rouge qui ne peut pas accomplir son cycle complet, tout au moins temporairement. C'est pourquoi la transfusion ne peut être que salutaire pour ménager les organes hématopoïétiques et permettre

d'attendre le moment où l'érythroblaste pourra peut-être achever la série de ces transformations et devenir un globule rouge normal.

L'anémie est, elle aussi, une indication formelle de la transfusion. Le nombre des globules rouges étant, suivant les cas, extrêmement variable, l'hémothérapie sera conduite d'une façon différente suivant qu'on aura affaire à une petite, à une moyenne ou à une très forte anémie.

L'hémoglobine, dont le taux est fréquemment diminué, pourra être heureusement influencée par la transfusion.

Enfin, le temps de saignement et celui de coagulation, qui sont fréquemment allongés, ne pourront que bénéficier de cette thérapeutique. Il en est de même pour le syndrome hémorragique qui peut accompagner tout ictère grave et se manifester par des hémorragies internes ou externes.

C'est donc avant tout l'étude de la formule sanguine qui a amené l'institution de l'hémothérapie. Cette formule sanguine est d'ailleurs le guide qu'il faut suivre non seulement pour instituer ce traitement, mais encore pour en fixer les modalités; c'est pourquoi cet examen devra être fait quotidiennement, tout au moins au début, pour pouvoir apprécier les effets de la thérapeutique et modifier celle-ci s'il y a lieu.

La nécessité de la transfusion reconnue, il nous faut maintenant parler de la quantité de sang à injecter, du moment et de l'endroit où ces injections doivent être faites et du sang qu'il convient de choisir.

En ce qui concerne la quantité de sang à injecter chaque fois, les avis semblent varier un peu; mais, ici encore, tout dépend de la formule sanguine et de la manière dont elle réagit au traitement. Le plus souvent il convient de se baser sur les chiffres donnés par PEHU, ce qui revient à faire des transfusions d'une quantité égale au $1/100$ du poids du corps ou au plus parfois aux $2/100$, soit de 30 à 50 cm³. PEHU et BROCHIER signalent un certain nombre de cas de guérison survenue après l'application de cette méthode. Pour Julien MARIE et M^{lle} DREYFUS-SEE, ces quantités seraient insuffisantes; ils préconisent l'emploi de transfusions plus massives de 80 à 90 cm³ à la fois, ce qui a l'avantage en même temps de pouvoir espacer les transfusions qui sont toujours délicates chez le nourrisson. Ils citent le cas d'un enfant ayant eu un ictère grave familial avec érythroblastémie légère mais prolongée, ainsi qu'avec une forte anémie, et qui n'a commencé à présenter des signes d'amélioration que lors de la première transfusion de 80 cm³, faite le huitième jour. Mais il faut noter que dans ce cas l'anémie était vraiment considérable; le premier examen de sang montrait en effet 1.900.000 globules rouges. Enfin, il est également possible de ne faire que de petites transfusions de 10 à 15 cm³ dans certains cas assez bien déterminés, dont l'une de nos observations est l'illustration. Suivant attentivement l'évolution de la formule sanguine et ne notant qu'une très faible érythroblastose et peu d'anémie, M. RAVINA n'avait fait que des transfusions de 10 cm³.

Comme toujours, c'est l'examen de sang qui doit ici

nous guider. De même, c'est lui qui peut faire différer de quelques jours l'institution de la transfusion s'il montre un état sanguin satisfaisant. La transfusion est alors instituée en se basant sur l'évolution des signes cliniques et sur la courbe de poids de l'enfant. C'est ce que nous relatons dans notre observation n° I. En fait, dans les cas les plus courants, l'érythroblastémie ou l'anémie, ou toutes deux à la fois, étant assez marquées, la transfusion doit être précoce, mise en œuvre dès que l'ictère familial est soupçonné. Ces transfusions sanguines seront répétées, d'après l'avis de PEHU et BROCHIER, tous les jours pendant quatre ou cinq jours, puis peu à peu espacées, d'après les résultats obtenus au point de vue sanguin et état général.

Le choix du point d'injection a donné lieu à quelques controverses. La transfusion dans les veines du pli du coude n'est pas toujours facile et nécessite le plus souvent une technique toute spéciale, avec dénudation préalable. La jugulaire externe a, elle aussi, été préconisée, mais son abord est toujours chose délicate. Il semble bien que le plus aisé soit la transfusion intrasinusale. Elle se pratique alors dans le sinus longitudinal supérieur, soit au niveau de la fontanelle antérieure, soit plutôt au niveau de la fontanelle postérieure. Là, le sinus est beaucoup plus large, il n'y a pas de danger de le transpercer et il n'y a aucune importance à faire l'injection à contre-courant. Cette voie paraît donc être la meilleure, étant la plus aisément accessible et la plus sûre.

Le sang à transfuser est recueilli dans une seringue

rincée au citrate; c'est, soit le sang d'un donneur universel, ce qui est l'hypothèse la plus favorable, soit celui d'un des procréateurs. Il semble qu'on puisse très bien prendre sans inconvénient le sang du père ou de la mère.

Nous avons déjà dit un mot de l'hémothérapie intramusculaire et sous-cutanée, qui, si elle est peu efficace pratiquée isolément, garde toute sa valeur si on l'utilise conjointement à la transfusion, et ne peut que renforcer l'action de cette dernière; c'est ainsi qu'il sera très utile que des injections sous-cutanées ou intramusculaires de 20 à 25 cm³ de sang soient faites quotidiennement entre les transfusions. Enfin, si la transfusion est absolument impossible, elle pourra être remplacée par ce mode d'injection; on pourra également avoir recours à la voie intrapéritonéale.

L'hémothérapie semble être le seul traitement curatif de l'ictère grave familial. C'est en effet seulement depuis que l'on a systématiquement recours à elle pour traiter cette affection que les statistiques de mortalité concernant la maladie de Pfannenstiel se sont améliorées. Avant elle, sauf des cas exceptionnels de guérison spontanée, seuls des échecs thérapeutiques avaient été enregistrés. Actuellement, et déjà depuis quelques années, on peut au contraire, dans tous les pays, constater que tous les auteurs signalent de plus nombreuses guérisons, quoique cependant, il faut bien le reconnaître, la mort par ictère familial soit encore fréquente.

VITAMINES K

Récemment, la découverte de la vitamine K et de son pouvoir antihémorragique a donné l'idée de l'essayer dans l'ictère grave familial. Les recherches faites à ce sujet ne paraissent pas avoir donné la clef du problème et les résultats thérapeutiques semblent des plus variables. Son action paraît d'ailleurs devoir surtout être intéressante dans les cas d'ictère grave s'accompagnant d'un syndrome hémorragique, ce qui n'est pas l'éventualité la plus fréquente. DAM, TAGE, HANSEN et PLUM se sont particulièrement intéressés à cette étude.

La production de la prothrombine par le foie étant soumise à l'intervention de la vitamine K, c'est en dosant la prothrombine dans le sang des enfants et en enregistrant les modifications du taux de cette prothrombine sous l'action de la vitamine K qu'ils conduisent ce traitement. Le taux de la prothrombine serait en effet, d'après leurs recherches, notablement diminué au cours de l'ictère familial. Ils citent quelques cas de guérison et signalent que parfois l'amélioration paraît s'être fait sentir seulement après l'injection ou l'ingestion de vitamine K; voici quelques-unes de leurs observations :

— Dans un premier cas, l'enfant présentait un ictère grave avec hémorragie, anémie très marquée et un taux de prothrombine très réduit; il reçoit *per os* 10.000 unités de vitamine K et 40.000 en intramus-

culaire; la formule sanguine à partir de ce moment s'améliore rapidement, ainsi que l'état général.

— Dans un deuxième cas, il s'agit de deux jumeaux, septième et huitième enfants d'une famille déjà éprouvée par l'ictère grave; l'un d'eux reçoit 4.000 unités de vitamine K en intraveineuse et on obtient une régénération sanguine. Mais on ne peut rien en conclure de précis, car le deuxième jumeau, traité seulement par des transfusions, montre également une amélioration de sa formule sanguine.

— Dans d'autres cas, ces auteurs signalent que le traitement s'est révélé négatif.

Nous avons nous-même à signaler deux enfants traités ainsi. Tout d'abord, un petit malade atteint de cette affection et soigné par M. RIBADEAU-DUMAS, qui a reçu de la vitamine K, ce qui n'a pas empêché la maladie d'évoluer vers la mort. D'autre part, l'enfant de notre observation n° I a reçu dès le deuxième jour une injection de 5 milligr. de vitamine K; cette dose lui a été faite journellement pendant huit jours. La maladie a évolué vers une nette amélioration et l'enfant, à son départ du service, présentait un état général plutôt satisfaisant, bien que les signes nerveux n'aient pas rétrocedé. Il est cependant bien difficile d'en faire un test en faveur de la thérapeutique par la vitamine K; en effet, l'enfant avait en même temps reçu des transfusions et des extraits hépatiques; de plus, la formule sanguine n'était que légèrement touchée et il n'avait pas été possible de doser la prothrombine dans le sang.

DAM et PLUM déduisaient de leur étude sur la vitamine K et les érythroblastoses que l'hypothrombinémie ne paraissait pas être ici la cause, mais un phénomène d'accompagnement.

Nous pensons donc en définitive que la vitamine K peut être considérée comme un bon adjuvant du traitement de l'ictère grave, mais non comme une thérapeutique de fond. Toujours bien tolérée, on doit s'en servir surtout dans les cas d'ictère grave familial avec syndrome hémorragique.

TRAITEMENTS ADJUVANTS

A côté de ces traitements qui occupent la première place, il ne faut pas négliger l'administration de médicaments secondaires. C'est ainsi que les extraits de foie, s'ils sont seuls impuissants à amener une amélioration, ne sont cependant pas négligeables comme facteurs antianémiques; leur emploi n'ayant en général aucun inconvénient, il sera bon de les prescrire.

On peut également demander à la médication martiale son appoint pour remédier à la déficience de l'hémoglobine.

En cas de troubles nerveux, on donnera en outre des médicaments du type gardénal, de 1 à 2 cgr. par jour, auxquels on pourra joindre le bromure de calcium.

Enfin, on n'oubliera pas de soutenir l'état général par des tonicardiaques et de favoriser la croissance

pondérale par l'administration de médicaments tels que : 2 unités d'insuline en injection, des injections d'une solution de Locke-Ringer, du sérum glucosé en goutte à goutte rectal, de l'adrénaline en injection, des inhalations d'oxygène avec 10 % d'acide carbonique. Et, si cela est possible, le nourrisson sera allaité au lait maternel.

CONCLUSIONS

1° Si l'ictère grave familial du nouveau-né est bien précisé cliniquement, il ne paraît pas possible de l'individualiser par les lésions organiques, viscérales ou humorales auxquelles il correspond.

2° Dans la majorité des cas, il coexiste avec des troubles graves de la formule sanguine, particulièrement de la série rouge. L'érythroblastose avec ou sans érythroblastémie est très fréquente, sans grouper cependant la totalité des cas d'ictère grave familial.

3° L'étiologie de l'ictère grave familial est inconnue. Parmi les différentes hypothèses proposées, l'origine germinale semble être la plus satisfaisante.

4° L'ictère grave familial se complique parfois de lésions encéphaliques, en particulier de l'atteinte des noyaux gris centraux. Ces lésions caractérisent l'ictère nucléaire, d'un pronostic psychomoteur et sensoriel très sombre.

5° La maladie de Wilson, ou dégénérescence hépatolenticulaire progressive, ne semble pas être la conséquence évolutive de l'ictère nucléaire.

6° Les différents traitements prophylactiques préconisés ont été inefficaces, ce qui n'est pas étonnant

en raison de notre ignorance de la cause première de l'ictère grave familial.

7° Parmi les traitements curatifs, la transfusion sanguine semble être à l'heure actuelle la méthode de choix; on se basera sur le degré de l'érythroblastose et de l'anémie pour apprécier le nombre des transfusions nécessaires et leur quantité.

La vitamine K peut être employée utilement, particulièrement dans les cas où l'érythroblastose s'accompagne d'un syndrome hémorragique. Elle ne peut cependant prétendre être la thérapeutique spécifique de l'ictère grave familial.

Vu :
Le Président,
PORTES.

Vu :
Le Doyen,
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Gilbert GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS (J.-M.) et COCHRANE (F.-F.). — Erythroblastosie (icteris gravis) in new-born; report of family of 3 children. (*Minnesota med.*, 23:569-573, août 1940.)
- ARONDEL (A.). — Ictère grave familial du nouveau-né sans érythroblastose. (*Société de Pédiatrie*, 15 nov. 1938.)
- ASTRACHAN (Morris). — Janndice in children. Report of icterus gravis neonatorum. (*American Journal of diseases of children*, january 1937.)
- ALTZITZOGLU (J.). — Das Blutbild beim icterus neonatorum familiaris gravis und seine diagnostische bedeutung. (*Monatschr. f. kinderh.*, 58:329-351, 1933.)
- AUBERTIN (Ch.). — L'ictère grave familial érythroblastique du nouveau-né. (*Journal des accoucheuses*, nov. 1936.)
- BAAR (H.) und STRANKY (E.). — Die Klinische Hämatologie des Kindesalters. (1 vol. de 506 p., chez Deuticke, Leipzig und Wien, 1928.)
- BENEKE (R.). — Ueber den Kernicterus der Neugeborenen. (*Münch. Med. Wochensch.*, 54, 2023, 1907.)
 — (*Münch. Med. Wochensch.*, 59, 387, 1912.)
 — (*Verhndl. der Deutsch. Path. Gesellsch.*, XVI, 403, 1913.)
 — Hyperinsulinismus und glycogenspeicherung bei ikterus familiaris gravis. (*Zentr. f. allg. path. u. Anat.*, 72:401-409, 20-6-1939.)
- BERNHEIM-KARRER und GROB. — Zur Prophylaxie des Ikterus gravis neonatorum. (*Zeitschrift für Kinderheilkunde*, 1931, Bd. L, H6.)
 — Ueber Icterus gravis beim Neugeborenen. (*Zeitschr. f. Kinderheilk.*, 1936, t. LVIII, f. 2, pp. 105-125.)

- Ictère grave du nouveau-né. (*Schweizerische medizinische wochenschrift*, 27-3-1927, u. 265.)
- BIEMOND (A.) et CREVELD (S. van). — Nuclear jaundice in neonatal (umbilical sepsis with jaundice. (*Arch. disease in childhood*, vol. 12, n° 69, juin 1937, pp. 173-184.)
- BLECHMANN (G.) et LÉVY (P.-P.). — Deux cas mortels d'ictère grave du nouveau-né. (*Soc. de Pédiatrie de Paris*, 9 avril 1933.)
- L'ictère grave familial du nouveau-né. (*Revue médicale chirurgicale des maladies du foie, du pancréas et de la rate*, nov.-déc. 1935.)
- BLUM-ZILBERMANN (I.). — Contribution à l'étude de l'ictère des noyaux cérébraux des nouveaux-nés (à propos de quatre observations personnelles). (Thèse Faculté de Médecine de Genève, 1935.)
- BLANC (Marius). — Sur des cas récents d'ictère grave familial du nouveau-né (maladie de Pfannenstiel. (Thèse de Lyon, 1937-1938.)
- BONAR (B.-E.). — Icterus index in new-born infant. (*Am. J. Dis. Child.*, 50:1143-1151, nov. 1935.)
- BOSLER. — Ueber familial gehäuftes Auftreten von Ikterus gravis. (*Medizinisches Korrespondenzblatt für Württemberg*, 23 déc. 1933, S. 504-505.)
- BROCA (R.) et MARIE (J.). — Ictère grave du nouveau-né. (*Année de Pédiatrie*, 1936.)
- BROCA (Robert). — Ictère grave du nouveau-né. Signes, diagnostic et traitement. (*Bulletin médical*, sup. au n° 3 du 16-1-1937.)
- BRUGSCH (Herbert). — Blut-und Blutungs Krankheiten-ter übersichts referate in monatschrifft für Kinderheilkunde. (Bd 70, H. 1/2, 7 April 1937, S. 117-131.)
- BUISSON (P.). — Ictère grave du nourrisson. (*Le Sud médical et chirurgical*, 15-2-1935.)
- BURGHARD (E.) et SCHLEUSSING (H.). — Folgezustände des Icterus neonatorum. (*Klinische Wochenschr.*, n° 39, 30 sept. 1933, pp. 1526-1529.)
- BUSHNELL (L.-F.) et ALDRICH (C.-A.). — Erythroblastosis foetalis, report of a case in which the patient was treated and in which there were clinical signs of kernicterus without post-mortem confirmation. (*Americ.*

- Journ. of diseases of children*, avril 1937, pp. 1053-1057.)
- CATHALA (Jean). — Note sur la signification nosologique des érythroblastoses à type familial du nouveau-né. (*Revue française de Pédiatrie*, 1936, n° 5, pp. 651-660.)
- Erythroblastoses du foetus et du nouveau-né à type familial. (*Encyclopédie médico-chirurgicale, Sang*, I, 1937.)
- Discussion à propos de la présentation de Mme Montlaur et P.-P. Lévy. (*Société de Pédiatrie de Paris*, séance du 16 nov. 1937.)
- CREVELD (van) et HEYBROCK (N.-I.). — Anémies de la mère et de l'enfant. (*Revue française de Pédiatrie*, t. XI, n° 3, 1935, pp. 359-369.)
- DAM, TAGE, HANSEN et PLUM. — Vitamine K lack in normal and sick infants. (*The Lancet*, 2 déc. 1939, p. 1157.)
- DYSON (J.-E.). — Icterus gravis neonatorum. (*J. Iowa M. Soc.*, 25:450-452, aug. 1935.)
- ESCH (P.). — Ueber Kernicterus der Neugeborenen. (*Zentralbl. f. Gynäk*, 32, 969, 1908.)
- FANCONI (G.). — Die primäre Anämien und Erythroblastosen im Kindesalter. (Congrès de Würzburg., juil. 1936, in *Monatschrift für Kind*, Bd 68, 1937.)
- FIELD (C.-E.). — Cerebral sequelae, after neonatal jaundice, ascribed to kernicterus. (*Proceeding of the Royal Society of Medicine*, vol. XXXI, n° 9, juil. 1938, pp. 1121-1122.)
- FINKELSTEM (H.). — Bemerkungen zu den Anämien des frühen kindesalters. (*Jahreskursen für ärztliche Fortbildung*, juin 1932.)
- FOLDES (J.-E.). — Case of icterus gravis neonatorum. (*Gyogyaszat*, 73:790-791, 17-12-1933.)
- FUCHS. — (*Schweiz. med. Wochensch.*, n° 44, 4 nov. 1933, p. 1129.)
- FUENTES (Varela). — El síndrome ictericia, en el lactante. (*Archivos de Pediatría del Uruguay*, t. X, n° 5, mai 1939, 261-276.)
- FUJIMORI (H.). — On icterus gravis familiaris of new-born. (*Jap. J. Obstr. et Gynec.*, 16:234-237, juin 1933.)
- FRICHS. — Sur l'ictère du nouveau-né, plus spécialement

- de l'icterus neonatorum gravis infectiosus. (*Schweizerische medizinische wochenschrift*, n° 44, 4-11-33.)
- GIERKE (von). — Ueber Kernicterus und Erythroblastose. (*Zentralbl. f. allg. Path. U. path. Anat.*, 31, 579, 1920-1921.)
- Kernicterus und Erythroblastose. (*Verhandlungen der deutschen path. Gesellsch.*, 18. Tag, 322, 1921.)
- Ueber fötale Erythro-Leukoblastose. (*Virchow's Archiv.*, t. CCLVII, 1930, pp. 330-347.)
- Ueber Icterus gravis neonatorum und Hydrops congenitus. (*Zentralbl. f. Gynäk.*, n° 39, 1933, pp. 2310-2332.)
- GROSSETÊTE (G.). — Les anémies du nouveau-né. (Thèse de Lyon, 1936-1937.)
- GREENWALD (H.-M.) et MESSER (W.). — Report of a case wich recovered with sequelae, pointing to an involvement of the central nervous system. (*The American Journal of the medical Sciences*, 1927, t. CLXXIV, pp. 793-799, Bibliographie.)
- GUTHRIE (L.). — Case of Kernicterus associated with choreiform movements. (*Pro. Roy. Soc. Med.*, 7, 86, 1913-1914.)
- HALL. — La dégénérescence hépato-lenticulaire. (1921.)
- HART (C.). — Ueber den Kernicterus der Neugeborenen. (*Berl. klin. Wochenschr.*, 54-76, 1917.)
- HAWKSLEY (I.-C.) et REGINALD LIGHTWOOD. — Icterus gravis neonatorum. (*Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. XXVI, n° 5, août 1933.)
- A contribution to the study of erythroblastosis : icterus gravis neonatorum. (*Quarterly Journal of Medicine*, New Series, vol. III, p. 10, avril 1934.)
- HILGENBERG (F.). — Beiträge zur Frage des familiären habituellen Ikterus, gravis neonatorum. (*Monatsschr. f. Geburtsch. u. Gynäk.*, 70, 261, 1925.)
- HOFFMANN (W.) et HAUSMANN (M.). — Ikterus neonatorum gravis, Folgezustände und Pathogenese. (*Monatsschr. f. Kinderheilk.*, 1926, t. XXXIII, pp. 193-224.)
- HOLLOSI (K.) et HORVATH. — Icterus in new-born and hemoglobin index gravis. (*Orvosi hetilap* 77:1092-1093, 2 déc. 1933.)
- HONECKER (L.). — Die erbblologische und praktische Beden-

- tung der foetale Blutkrankheiten. (*Archiv. für gynäkologie.*, Bd 157, H. 1, pp. 605-615, 1934.)
- HOTZ (A.). — Geheierter Ikterus neonatorum gravis familiaris nach Vorbehandlung der Mutter mit Leber im Gravidität. (*Kinderärztliche Praxis*, Juli 1937, pp. 283-286.)
- HUWER (G.). — Der Kernicterus der Neugeborenen. (*Ztschr. f. Geburt. u. Gynäk.*, 94, 150, 1928.)
- IBRAHIM (J.). — Krankheiten der Neugeborenen, Handbuch der Geburtshilfe von Döderlein, Bd III, 1925. Ikterus neonatorum malignus familiäre. (*Ikterus gravis der neugeborenen*, pp. 521-526.)
- JOSEPHY. — Dégénération hépato-lenticulaire. (In *Handbuch der neurologie.* par Bumke et Foerster, t. XVI, p. 827, 1937.)
- KNOFFELMACHER (W.). — Der habituelle ikterus gravis und verwandte Krankheiten beim Neugeborenen. (*Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.*, 5, p. 205, 1911.)
- KLEINSCHMIDT (H.). — Ikterus neonatorum gravis. (*Klinische Wochenschrift*, 18 oktober 1930, n° 4, S. 1951-1954.)
- KAMSZTYK (St.). — Zur Frage des Ikterus neonatorum gravis. (*Zeitschrift für Kinderheilkunde*, Bd 51, H/3, 18 August 1931, S. 273-275.)
- KROST (Gérard). — Human blood serum in the treatment of anemia associated with Jaundice in the new-born. (*Journal of pediatrics*, may 1937, pp. 613-622.)
- LAMY (Maurice). — Les érythroblastoses du foetus et du nouveau-né. (*Bulletin médical*, 19 déc. 1936, pp. 853-855.)
- LANGE (Cornélia de). — Extrapiramidale Bewegungsstörung bei Sepsis neonatorum. (*Acta pedriatrica*, vol. IV, 1,1 24, pp. 60-66.)
- Icterus familiaris gravior und Hydrops congenitus universalis foetus. (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, vol. CXXIV, Sonderabdruck, pp. 1-34.)
- Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen über Kinder mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen. (*Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde*, Berlin, t. CXXI, f. 112, pp. 51-94, 1931.)

- Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Icterus familiaris gravior. (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. CXXXXII, 1934, pp. 255-280.)
- Kernicterus Orth-Schmorl mit und ohne Erythroblastose. (*Jahrb. f. Kinderh.*, t. CXXXXV, 1935, pp. 273-298.)
- Diagnostic rétrospectif d'ictère grave du nouveau-né. (*Revue française de Pédiatrie*, t. XII, n° 6, 1936.)
- LANGE (Cornélia de) et WESTRIENEN (Annia von). — Atropinbehandlung bei den Folgen von Kernicterus. (*Jahrb. f. Kind.*, t. CL, 1937, pp. 257-266.)
- LANGE (Cornélia de). — Angeborene Systemerkrankung des Zentralnervensystems. (*Annales Paediatrici*, mars 1939, pp. 309-361.)
- Kuntliche Frühgeburt und die Trias Icterus gravior familiaris. Anaemia congetina und hydrops congetinus universalis. (*Ann. Paediat.*, 152:277-282, févr. 1939.)
- Kernicters in familial icterus gravis without noticeable erythroblastosis. (*Maandsch. v. Kindergeneesk.*, 8:257-261, avril 1939.)
- LEHENDORFF (H.). — Die Erythroblastosen im Kindersalter. (*Zeitschrift für Kinderheilkunde*, Bd. 56, H/4, 1934.)
- Die Erythroblastosen krankenheiten. (*Schweiz med. Wochenschrift*, 1935, n° 15.)
- Anemia neonatorum. (*Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde*, Bd. 52, 1937.)
- LELONG (Marcel). — Les hémopathies congénitales avec érythroblastoses (Erythroblastoses infantiles). (*Paris Médical*, n° 29, 27 juillet 1937, pp. 59-66.)
- MACKLIN (M.-T.). — Erythroblastosis foetalis. A study of its mode of inheritance. (*American Journal of diseases of children*, may 1937, pp. 1245-1268.)
- MARCOVICI (Bernard). — L'ictère grave familial du nouveau-né (maladie de Pfannenstiel.) (Thèse Paris, 1935.)
- MEYER (G.). — Ein Beitrag zum icterus gravis neonati. (*Arch. f. Kinderh.*, 98:143-151, 1933.)
- MONTLAUR (H.) et LÉVY (P.-P.). — Nouveau cas mortel d'ictère grave familial du nouveau-né. (Société médico-chirurgicale des hôp. libres, séance du 3-6-37, in *Arch. Hosp.*, n° 7, juillet 1937.)

- MONTLAUR (Mme J.-H.) et LÉVY. — Ictère grave familial du nouveau-né. Absence d'érythroblastose sanguine et viscéral. (*Bull. Soc. de Péd. de Paris.*, 35:598-606, nov. 1937.)
- NAEGLI (O.). — Tratado de hematologia clinica (en langue espagnole). (1 vol., 764 pp., Editorial Labor, Barcelone, 1934.)
- Allgemeine Konstitutionslehre. Naturwissenschaftliche und medizinische Betrachtung. Zweite Auflage. (Berlin, 1934.)
- NORDGREN. — Lebercirrhose und starke Veränderungen im Zentralnervensystem beim Säugling. (*Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde. Sonderabdruck*, t. CXXXIII, f. 5-16, 1934, pp. 298-303.)
- NITTIS (S.) et SPILLIOPULOS (G.). — Similarity of erythroblastic anemia and chronic or congenital maladia. Successful treatment of eight patients with quinine. (*Amer. Journal of diseases of children*, july 1937, pp. 60-73.)
- ORTH (J.). — Ueber das Vorkommen von Bilirubinkristallen bei neugeborenen Kindern. (*Virchöws Arch. f. pata. Anat.*, 631177, 1875.)
- PACHE (H.-D.). — Die erythroblastose der neugeborenen als Familienkrankheit. (*Zeitschrift für kinderheilkunde*, Bd. 59, H/1, 1937, S. 73-90.)
- PALM. — Zur Frage der Entstehung des Kernikterus der Neugeborenen. (*Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäk.*, 49, 264, 1919.)
- PAUL (S.). — Zur Symptomatologie der Wilsonschen Krankheit im Kindesalter. (*Arch. f. Kinderh.*, 74, 38, 1924.)
- PARADISO (F.) et GRILLO (C.). — Mielasi erinemica del neonato con idrópe congetina. (*Rivista di clinica pediatrica*, vol. XXXX, fasc. III, marzo 1937, pp. 264-272.)
- PASCHKIS (K.). — Zur Frage der konstitutionnellen minderwertigkeit der Leber. (*Wiener Archiv. für innere Medizin*, Bd. VII, H/2, 1923, S. 415-434.)
- PEHU (M.), TRILLAT (P.), NOËL (R.) et MOISESCO (Mlle). — Les érythroblastoses du foetus et du nouveau-né à type familial. (*Revue franç. de Péd.*, t. X, 4, 1934.)
- PEHU (M.) et BROCHIER (A.). — L'ictère grave familial du

- nouveau-né guéri par hémothérapie. (*Bull. Acad. de Méd. Paris*, 112:673-676, 4 déc. 1934.)
- Sur un cas d'ictère grave familial du nouveau-né (érythroblastose) guéri par hémothérapie. (*Strasbourg-Méd.*, 15 mai 1935.)
- Sur un cas d'ictère grave familial traité et guéri par hémothérapie (Académie de Médecine, 4 déc. 1934.)
- PEHU (M.), TRILLAT (P.) et NOËL (R.). — Les érythroblastoses foetales. (*Gyn. Obst.*, 30:232-243, sept. 1934.)
- PEHU (M.). — L'ictère grave familial du nouveau-né (*Paris Médical*, n° 44, 3 nov. 1934.)
- PEHU (M.), BROCHIER (A.) et WANG. — Prophylaxie et traitement de l'ictère grave familial du nouveau-né. (*Revue franç. de Péd.*, 1935 [Bibliographie détaillée].)
- PEHU (M.) et NOËL (R.). — Les érythroblastoses à type familial et racial. (Académie de Médecine, 19 février 1935.)
- Notes sur les érythroblastoses infantiles. (*Journal de Médecine de Lyon*, 5 oct. 1935, pp. 621-625.)
- PEHU (M.), TRILLAT (P.) et NOËL (R.). — Nouvelle contribution à l'étude des érythroblastoses observées chez le nouveau-né. (Académie de Médecine, déc. 1935.)
- Nouveaux cas d'érythroblastoses à type familial du nouveau-né. (*Revue franç. de Péd.*, t. XII, 1936.)
- Anasarque foeto-placentaire survenu après deux cas mortels d'ictère familial du nouveau-né. (*Annales de Gyn. et d'Obst.*, n° 1, janvier 1936.)
- PEHU (M.) et NOËL (R.). — Les anémies du nouveau-né. (a) Le journal *Le Sang*, 1937; b) Académie de Médecine, 18 mars 1937.)
- PEHU (M.), TRILLAT (P.), NOËL (R.) et RÉVAL. — Splénomégalie considérable avec érythroleucoblastose chez deux sœurs nouveaux-nées à deux grossesses consécutives. (*Lyon Médical*, 31 oct. 1937, pp. 465-471.)
- PEHU (M.), NOËL (R.) et BROCHIER (A.). — Sur des cas d'ictère familial du nouveau-né avec guérison après traitement. (Académie de Médecine, 23 mars 1937.)
- Sur un cas d'ictère grave familial du nouveau-né. (*Péd.*, nov. 1937.)
- Nouvelle contribution à l'étude de l'ictère grave du

- nouveau-né. (*Bull. Soc. de Péd. de Paris*, 35:609, nov. 1937.)
- Sur des cas récents d'ictère grave familial du nouveau-né. (*Revue franç. de Péd.* t. XIII, n° 6, 1937, p. 565.)
- PEHU (M.) et NOËL (R.). — Sur les érythroblastoses de l'enfance. (*Archives de Médecine des enfants*, n° 6, juin 1938.)
- PEHU (M.) et BROCHIER (A.). — Prophylaxie de l'ictère grave familial du nouveau-né (maladie de Pfannentiel)* (*Revue franç. de Puériculture*, 5:111-120, 1937-1938.)
- PEHU (M.). — Sur les érythroblastoses du foetus et du nouveau-né. (*Feuillets du praticien*, juin 1939.)
- PEHU (M.) et DOLLET (M.). — L'ictère nucléaire du nouveau-né sans érythroblastose. (*Revue franç. de Péd.*, n° 4, 1939.)
- PERRIER (Eug.). — Ictère grave du nouveau-né. (*Hygiène et vie*, mars 1936.)
- PETERS (R.). — Ueber icterus neonatorum gravis und angeborene Wassersucht. (*Beitr. z. path. anat. u. z. allg. Path.*, 92:531-566, 1934.)
- PFALTZER. — Der Kernicterus der Neugeborenen eine Infektionskrankheit. (*Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäk.*, 76, 685, 1914-1915.)
- PFANNENSTIEL (J.). — Ueber den habituellen ikterus gravis neugeboren. (*Münch. med. Wochenschr.*, 55, 20 oct. 1908, pp. 2169-2174; 27 oct. 1908, pp. 2233-2237.)
- PITFIELD (R.). — Hemophilia neonatorum in a family of four infants. (*Arch. of Pediatrics*, 1912, pp. 761-763.)
- RAUTMANN (H.). — Bluthildung bei foetaler allgemeiner Wassersucht. (*Breiträge zu pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Path.*, Bd. 54, 1912, S. 332-350.)
- ROSS (S.-G.) et WAUGH (T.-R.). — Certain types of icterus gravis. (*American Journal of diseases of children*, may 1936, pp. 1058-1083.)
- SAXL (O.). — Ikterus gravis und kongenitale Anämie. (*Jahrbuch für Kinderheilkunde*, Bd. 148, 1937.)
- SOBEL (I.-P.). — Icterus gravis neonatorum. (*Am. J. Dis. Child.*, 51:104-112, janv. 1936.)
- SLOBOZIANU (Horia) et JONESCU (V.-Th.). — Contribution

- à l'étude de l'ictère grave familial du nouveau-né. (*Revue franç. de Péd.*, n° 3, 1937.)
- SPIROPOULOS (Irwin-Philip). — Erythroblastoses (nornoblastoses) secondaires ou symptomatiques. (*Revue franç. de Péd.*, t. VII, n° 4.)
- SCHMORL. — Zur Kenntnis des icterus neonatorum, insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen. (*Verhandl. d. deutsch. path. Gesellschaft*, 6, 109, 1903.)
- SMALLWOOD (W.-C.). — Kernicterus in a child aged 4 months. (*Proc. of the Roy. Soc. of Med.* vol. XXVI, n° 6, pp. 1534-1535, oct. 1933.)
- SPILLER (W.-G.). — Severe Jaundice in the new-born child a cause of spastic, cerebral diplegia. (*American Journal of Med. Soc.*, 149-275, 1915.)
- STORK. — Ueber icterus gravis neonatorum und Hydrops congenita. (*Zentralbl. f. dynak*, 57:425-435, 18 février 1933.)
- TERRIEN (Eug.). — Ictère grave familial du nouveau-né. (*Journal des Praticiens*, 3 août 1935.)
- THONES (F.). — Ueber icterus neonatorum gravis. (*Monatsschr. f. Kinderch.*, 65:225-234, 1936.)
- THORLING (I.). — Ueber icterus gravis familiaris neonatorum (en langue allemande). (In *Upsala Lakarra forenings Forhandlingar*, f. 1-2, 28 oct. 1922, p. 176 [Bibliographie détaillée].)
- TRAVERSARO (J.-C.), RUIZ (C.) et PEREZ (H.). — Sobre la ictericia grave del recién nacido, considerada como una erythroblastosis. (*Semana medica*, 1:624-626, 20 févr. 1936.)
- VERTRUYEN (H.), LÉVY (F.) et VANDIEST (L.). — A propos d'un cas d'ictère grave familial du nouveau-né. (Soc. d'obst. de Gyn. de Strasbourg, séance du 2 juillet 1938; in *Bull. de la Soc. de Gyn. et d'Obst. de Paris*, t. XXVII, n° 8, oct. 1938, p. 480.)
- WILSON (K.). — Conférence sur la dégénération hépatolenticulaire. (In *Questions neurologiques d'actualité*, 1922.)
- Progressive lenticular, dégénération. (In *Neurology*, 1940, t. II, p. 807.)

- WAN-PEI-CHI. — Prophylaxie et traitement de l'ictère grave familial du nouveau-né. (Thèse Lyon, 1934-1935.)
- WEITZ (W.). — Die vererbung inneren Krankheiten. (1 vol., 198 pp., chez Enke, Stuttgart, 1936, article *Icterus neonatorum gravis*, pp. 65-66.)
- WESTRIENEN (A. von). — Atropinebehandeling von ein zingeling met extrapyramidale bewegingsstoornissen na icterius. (*Meandschrift vor Kindergeneeskunde Jeargan*, n° 10, juillet 1936, 434-441.)
- WITCHER (B.). — Erythroblastæmia ap. infants. (*American Journal of Sciences*, 1930.)
- WANSTROM (R.-C.). — Erythrocyte blastosis in new-born. (*Am. J. Path.*, 9:623-636, sept. 1933.)
- YLPOO (A.). — Zur klinik und Aetiologie des familiären Icterus neonatorum gravis. (*Ztschr. f. Kinderh.*, 17:337, 1918.)
- ZIMMERMANN (H.-M. et YANNET (H.). — Kernicterus. (*Am. Journ. of diseases of children*, 1933.)
- Cerebral sequelæ of icterus gravis neonatorum and their relations to kernicterus. (*Am. Journal of diseases of children*, février 1935 [Bibliographie détaillée].)

